Über die Glykokollverbindungen aromatischer Amido- und Amido-oxy-säureester, eine neue Gruppe Anästhesie erzeugender Substanzen

nebst einem Anhange:

Untersuchungen über das Anhydroecgonin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Max Oppenheimer

aus Heilbronn a. N.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1

1899.

Über die Glykokollverbindungen aromatischer Amido- und Amido-oxy-säureester, eine neue Gruppe Anästhesie erzeugender Substanzen

nebst einem Anhange:

Untersuchungen über das Anhydroecgonin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Max Oppenheimer

aus Heilbronn a. N.

ACAD.
LUDD.BAT.
BIBL.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1

1899.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548318_0125

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. Alfred Einhorn, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung nachstehende Arbeit ausgeführt wurde, sowie meinem verehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf von Baeyer, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Inhaltsübersicht.

Seite

I. Allgemeiner Teil.

Zur Geschichte der Anästhesie und Chemie der Anästhesie erzeugenden Verbindungen 9

II. Spezieller Teil.

Über die Glykokollverbindungen aromatischer Amido- und Amidooxy-säureester:

1. Physiologischer Teil 36
2. Chemisch-theoretischer Teil 40
3. Experimenteller Teil 47

III. Anhang.

Untersuchungen über das Anhydroecgonin:

1. Einleitung 73
2. Experimenteller Teil 74

Allgemeiner Teil.

Zur Geschichte der Anästhesie und Chemie der Anästhesie erzeugenden Verbindungen.

Da die vorliegenden Untersuchungen nicht nur zur Entdeckung eines allgemein brauchbaren lokalen Anästheticums, sondern auch zur Auffindung einer ganzen Gruppe Anästhesie erzeugender Substanzen geführt haben, dürfte es wohl angebracht sein, zunächst einen Rückblick auf die Geschichte der Anästhesie und die Chemie der Anästhesie erzeugenden Verbindungen zu werfen.

Anästhetica werden die Verbindungen genannt, welche unempfindlich machen. Man unterscheidet allgemeine, zentral wirkende, und lokale, lokal wirkende Anästhetica. Lokale Anästhetica nennt man solche Verbindungen, welche die Erregbarkeit der peripheren Enden der sensiblen Nerven herabsetzen. Von ihnen unterscheiden sich die allgemeinen Anästhetica dadurch, dass sie nicht nur Unempfindlichkeit einer beschränkten Körperstelle, sondern des ganzen Körpers hervorrufen, womit dann Bewusstlosigkeit verbunden ist.

Die Anästhetica finden ihre Anwendung vor allem bei chirurgischen Operationen, um bei dem Kranken die Wahrnehmung äusserer Eindrücke zu eliminieren und ihm die Schmerzen der Operation zu ersparen; sie können aber auch zur Beschwichtigung bestehender schmerzhafter Affectionen dienen. Ihre Wirkungsweise ist eine sehr verschiedene und teilweise noch vollständig unaufgeklärte, und soll hier nicht weiter diskutiert werden.

Das sehr natürliche Bestreben, derartige Mittel zu entdecken, sehen wir zu allen Zeiten und bei allen Völkern hervortreten. Schon im Altertum soll, wie aus Nachrichten des Dioskorides[1]) und Plinius[2]) hervorgeht, für chirurgische Zwecke eine lokale Kohlensäureanästhesie benützt worden sein, indem der „Stein von Memphis" (wahrscheinlich pulverförmiger Marmor) auf den unempfindlich zu machenden Teil aufgetragen und mit Essig befeuchtet wurde. Der Erfolg mag allerdings kein allzu grosser gewesen sein. Ebenso erwähnen diese Autoren und auch andere ihrer Zeit, dass Abkochungen der Mandragora oder Alraunwurzel (Atropa mandragora L. Solanac.) bei Schlaflosigkeit, heftigen Schmerzen oder auch vor Operationen gereicht wurden. Die Chinesen sollen nach Julien[3]) schon im dritten Jahrhundert Haschisch (Ma-yo von ihnen genannt, ein Auszug des indischen Hanfes Cannabis indica [Morac.]) nicht ohne Erfolg zur Schmerzstillung gebraucht haben.

Auch im Mittelalter wurden verschiedene Mittel angewandt, um Operationen schmerzlos auszuführen. Besonders erwähnenswert ist die Methode des Dominikaners und späteren Bischofs Theodorich von Cervia[4]) (1205—1298), eines Schülers Hugos von Lucca, der einen Schwamm mit einem Safte aus narkotischen Kräutern (hauptsächlich Schierling und Mandragora) tränkte und die zu Operierenden die Dämpfe einatmen liess: es ist dies der erste Versuch einer Inhalationsanästhesie. Ferner benutzte man zur Herabsetzung der Sensibilität Nauseosa, wie z. B. Tartarus stibiatus in kleinen Dosen, Opiate und die lokale Anwendung von Kälte, indem man direkt auf das Operationsfeld Schnee, Eis oder Kältemischungen applizierte. Jedoch ist die Entdeckung der wichtigsten Anästhetica und ihre Verwendung zu chirurgischen Zwecken eine Errungenschaft der neueren Medizin und nicht zum geringsten Teil der modernen Chemie, zumal seitdem die Chemiker sich mehr und mehr daran gewöhnen, die zahlreichen Verbindungen, welche sie auf synthetischem Wege darstellen, auch auf ihre physiologischen Eigenschaften prüfen zu lassen.

Wir wenden uns zunächst zu einer kurzen Besprechung der allgemeinen Anästhetica.

---

1) Opera omnia lib. V, Cap. 158.

2) Historia naturalis lib. XXXVI, Cap. 11.

3) Compt. rend. XXVIII. 198 [1849].

4) Chirurgia secundum medicationem Hugonis de Lucca, in der Collectio chirurgica veneta.

Bereits im Jahre 1799, also vor gerade 100 Jahren, hatte Humphry Davy[1]) das von Priestley entdeckte Stickstoffoxydul, auch Lustgas genannt (N_2O, dargestellt durch Erhitzen von salpetersaurem Ammoniak), zu chirurgischen Zwecken als Anästheticum empfohlen, ohne jedoch Anklang zu finden. Auch dem Zahnarzte Horace Wells[2]) in Hartford, der 1844 damit Versuche anstellte, gelang seine Einführung in die Praxis nicht, und erst seit 1863 findet das Stickoxydul hauptsächlich in der zahnärztlichen Praxis eine allgemeine und ausgebreitete Verwendung.

Das grosse Verdienst, in dem Äther, $(C_2H_5)_2O$ — S.P. 35°, welcher wahrscheinlich schon im 14. und 15. Jahrhundert bekannt war und zuerst von Valerius Cordus 1544 genau beschrieben wurde, die schon früher bekannte Eigenschaft, dass die Einatmung seiner Dämpfe Bewusst- und Gefühllosigkeit hervorruft, aufs neue aufgedeckt zu haben, gebührt dem Chemiker Jackson[3]) in Boston (1805—1880). Auf dessen Veranlassung wurde die erste Operation während einer Athernarkose von dem Zahnarzte Morton in Boston am 30. September 1846 ausgeführt. Der Äther wurde darnach in Deutschland besonders nach dem Vorgange von Dieffenbach, Heyfelder u. a., in Frankreich 1847 von Malaigne und Velpeau allgemeiner verwendet. Jedoch beherrschte er zunächst nur kurze Zeit das Gebiet der allgemeinen Anästhesie:

Flourens[4]) hatte im Jahre 1847 durch Tierversuche die anästhetischen Eigenschaften des 1831 fast gleichzeitig und unabhängig von einander von Liebig in Giessen und Soubeiran in Paris aufgefundenen Chloroforms, $CHCl_3$ — S.P. 62°, entdeckt und beinahe zu gleicher Zeit hatte Simpson[5]) in Edinburg Chloroforminhalationen beim Menschen angewandt. Der letztere beschrieb die Vorzüge desselben vor dem Äther eingehender auf Grund zahlreicher Beobachtungen, und dadurch wurde der Äther zeitweise nahezu gänzlich als Anästheticum verdrängt; in der allerneuesten Zeit wird derselbe indessen wieder sehr viel neben dem Chloroform gebraucht.

---

1) Chemical and philosophical researches, chiefly concerning nitrous oxyde and its respiration. London 1799.

2) History of application of nitrous oxydegas etc. Hartford U. S. 1847.

3) Lettre adressée par M. Jackson à l'Académie des sciences de Paris 13. Nov. 1846. Compt. rend. XXIV, 74 (1847).

4) Compt. rend. XXIV, 342 (8. März 1847).

5) Discovery of a new anaesthetic agent etc. Medic. Tim. 10. Nov. 1847.

Uber 50 Jahre sind jetzt vergangen seit jener Aufsehen erregenden Veröffentlichung Simpsons. In dieser Zeit haben sich neben den Vorzügen auch sehr bedenkliche Nachteile der Chloroformnarkose gezeigt. Hauptsächlich die grosse Anzahl von Todesfällen infolge der Anwendung des Chloroforms liessen demselben eine grosse Anzahl von Gegnern erstehen, und gerade in den letzten Jahren wurde gegen dasselbe ein lebhafter Kampf eröffnet, besonders unter der Führung Schleichs, der der allgemeinen Anästhesie die Infiltrationsanästhesie entgegenstellte, wovon später noch die Rede sein wird.

Wir haben nun noch eine Reihe Inhalationsanästhetica kurz zu erwähnen, die beinahe alle den zahlreichen Unglücksfällen bei Anwendung des Chloroforms ihr Entstehen verdanken und die, mit mehr oder weniger Erfolg angewandt, zum grössten Teil ebenso schnell, wie sie auftauchten, wieder aufgegeben wurden. Einzelne Forscher namentlich, wie Simpson, Snow, Richardson und Nunnely, waren unermüdlich in der Aufsuchung neuer Anästhetica.[1])

So wurde das Amylen, in reiner Form Pental genannt, C_5H_{10} — S.P. ca. 35°, das 1844 von Balard aus dem Fuselöl durch Einwirkung von Zinkchlorid dargestellt worden war, von Snow 1856 als Anästheticum zu Inhalationen an Stelle des Chloroforms vorgeschlagen, wegen der anscheinend grösseren Gefährlichkeit und Flüchtigkeit der Wirkung jedoch bald wieder verlassen.[2])

Mehr Erfolg hatte das im Jahre 1867 von Richardson empfohlene Methylenbichlorid, CH_2Cl_2, eine farblose, chloroformartig riechende Flüssigkeit vom S.P. 42°, welche bei der Einwirkung von Chlor auf Chlormethyl entsteht. Es wusste sich eine grosse Zahl von Anhängern zu verschaffen, doch wird es heute kaum mehr angewandt.

Ebenfalls von Richardson wurden zwei weitere Methanderivate 1867 als Anästhetica in die Chirurgie eingeführt: der Methyläther, $(CH_3)_2O$ — S.P. —20°, und das Chlormethyl, CH_3Cl — S.P. —22°.

---

1) Näheres s. bei: Kappeler, Anaesthetica. Deutsche Chirurgie, Liefg. 20, Stuttgart 1880. (Mit vollständiger Literaturangabe.) Von älteren Arbeiten seien ausserdem erwähnt: Zinkeisen, De remediis anaestheticis, Inaug.-Diss., Leipzig 1853; Geutebrück, Über die Anästhetica, Inaug.-Diss., Marburg 1858; Melly, Quae Anaesthetica usque ad nostra tempora in arte chirurgica adhibita sint. Inaug.-Diss. Berlin 1867.

2) Vgl. Loebisch, Die neueren Arzneimittel. 4. Aufl. 1895.

Das Bromäthyl, C_2H_5Br — S.P. 39°, wurde bereits Ende der 40er Jahre von Nunnely mit Erfolg in der Chirurgie verwendet, wird aber heute fast nur noch in der zahnärztlichen Praxis gebraucht.

Das Chloräthyl, C_2H_5Cl — S.P. 12°, wurde 1847 von Simpson und Heyfelder versucht; im Jahre 1848 wurde das Äthylenchlorid, $C_2H_4Cl_2$ — S.P. 84°, („Holländisches Öl") von Simpson, Snow und Nunnely in die ärztliche Praxis eingeführt und das Äthylidenchlorid, $CH_3.CHCl_2$ — S.P. 57°, wurde 1852 von Snow mit Erfolg verwandt und von Liebreich später ebenfalls warm empfohlen.

Der rastlos thätige Simpson machte 1847 noch Versuche mit Äthylnitrat, $C_2H_5.O.NO_2$ — S.P. 86°, Äthylnitrit („Salpeteräther") $C_2H_5.O.NO$ — S.P. 18°, und Aceton, $CH_3.CO.CH_3$ — S.P. 56°. Der Schwefelkohlenstoff, CS_2 — S.P. 47°, wurde 1848 von Thanlow, das Aldehyd, $CH_3.COH$ — S.P. 21°, trotz seiner Giftigkeit von Poggiale und Simpson in demselben Jahre zur Anästhesierung vorgeschlagen. Von Derivaten des Äthans sei noch der Essigäther, $CH_3.COO.C_2H_5$ — S.P. 74°, genannt, mit dem jedoch auch nur wenig Versuche angestellt wurden.

Mit dem Benzol, C_6H_6 — S.P. 80°, machten 1848—1849 Simpson und Snow Versuche, Ozanam anästhesierte 1858 mit durch Luft verdünnter Kohlensäure und Tourdes empfahl sogar das so gefährliche Kohlenoxyd als Anästheticum (1857). Die anästhesierende Wirkung des Rauchs einiger Schwämme, z. B. des Lycopordon Bovista L., soll angeblich auf der Entwicklung von Kohlenoxyd beruhen. (Herapath).

Die als Äther anästheticus bezeichneten Präparate, welche durch Einwirkung von Salzsäure und Braunstein auf Alkohol dargestellt werden, enthalten wesentlich Halogensubstitutionsprodukte des Äthans. Am bekanntesten ist der Äther chloratus Arani von Mialhe und Aran, eine farblose, ölartige Flüssigkeit, von anästhesierender, chloroformähnlicher Wirkung, jedoch wechselnder Zusammensetzung und dadurch bedingter, unsicherer Wirkung. Die Substanz ist ihres hohen Siedepunktes wegen als Inhalationsanästheticum ungeeignet. Ein ähnliches Gemenge verschiedener Substitutionsprodukte ist auch der Äther anästheticus von Wiggers. Das Billroth'sche Anästhesierungsgemisch enthält auf drei Teile Chloroform je einen Teil Äther und Alkohol.

Zu bemerken ist, dass die allgemeinen Anästhetica durchweg aus flüchtigen Substanzen bestehen und mit den einzigen Ausnahmen

des Stickoxyduls und des nur ganz vorübergehend angewandten Benzols der Fettreihe angehören, während die lokalen Anästhetica fast ausschliesslich Verbindungen der aromatischen und heterocyclischen Reihe sind.

Zur Erzeugung der lokalen Anästhesie, wenn es also nur darauf ankommt, eine beschränkte Körperstelle unempfindlich zu machen, bediente man sich der verschiedensten Mittel. Ihrer Wirkungsweise nach kann man sie in drei Klassen einteilen:

1. Anästhetica frigorosa, welche durch starke Abkühlung der Haut wirken.

2. Anästhetica dolorosa (nach dem Vorschlage von Liebreich), bei welchen die Herabsetzung der Sensibilität erst auf ein vorausgehendes Reizungsstadium folgt.

3. Echte, primär wirkende Anästhetica.

Nach ihren chemischen Eigenschaften gehören sie den verschiedensten Reihen an und soll bei der folgenden Einzelbesprechung ihre Klassifikation nach chemischen Gesichtspunkten möglichst eingehalten werden.

Als Anaesthetica frigorosa verwendet man nach dem Vorgange von Richardson[1]) Substanzen mit niedrigem Siedepunkte, die man in Form eines Spray einwirken lässt. Da solche Flüssigkeiten rasch verdampfen, entziehen sie der Haut naturgemäss viel Wärme, kühlen diese bis auf den Gefrierpunkt ab und machen dadurch die Nerven leitungsunfähig. In Betracht kommen hier in erster Linie der Äther, $(C_2H_5)_2O$ — S.P. 35°, dann Chlormethyl, CH_3Cl — S.P. — 22°, und Chloräthyl, C_2H_5Cl — S.P. 10—12°. Das vielverwandte „Robbins Bichloride of Methylene“ scheint weiter nichts als eine Mischung von Methylalkohol und Chloroform zu sein.[2]) Versucht wurden noch Ligroin, ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen der Fettreihe, dessen Siedepunkt je nach seiner Zusammensetzung zwischen 40 und 150° liegt, und der Schwefelkohlenstoff, CS_2 — S.P. 47° [nach Versuchen von Simonin[3])].

Zu der zweiten Klasse der lokalen Anästhetica gehört eine ungemein grosse Anzahl von Verbindungen, die jedoch nur zum aller-

---

1) Med. Tim. 1866.
2) Vgl. Metzenberg, Über Methylenbichlorid. Inaug.-Diss. Berlin 1888.
3) Gaz. méd. de Paris, 1866 Nr. 10.

geringsten Teile eine irgendwie nennenswerte therapeutische Verwendung zum Zwecke der Anästhesie gefunden haben. Die meisten von ihnen wirken primär stark reizend und haben eben wegen dieser Eigenschaft als Adstringentia und als Hautreizmittel eine ausgedehntere Verwendung gefunden. Sekundär bewirken sie eine ausgesprochene Herabsetzung der Sensibilität, teilweise sogar komplete Anästhesie. Auf diese eigentümliche Verbindung von Schmerz und Anästhesie, wegen der die Verbindungen von Liebreich auch Anaesthetica dolorosa genannt wurden, näher einzugehen, ist hier nicht am Platze und muss ich deshalb auf die Erklärung verweisen, welche Liebreich[1]) selbst für diese Thatsache versucht hat. — Andere der hier angeführten Verbindungen sind trotz ihrer manchmal sehr stark anästhetischen Eigenschaften wegen der Nebenwirkungen, zum Teil auch wegen ihrer ungeheuren Giftigkeit, nicht anwendbar und sollen aus praktischen Gründen ebenfalls hier eingereiht werden, obwohl sie keine eigentlichen Anaesthetica dolorosa sind. Die ganze Gruppe soll wegen ihrer geringen Wichtigkeit und um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu überschreiten, weniger ausführlich behandelt werden, unter möglichster Einhaltung des Standpunktes ihrer chemischen Zusammengehörigkeit.

Weniger bekannt und von grossem, wenn auch nicht praktischem, so doch theoretischem Interesse dürfte es sein, dass einer grossen Anzahl von anorganischen Verbindungen die Fähigkeit zukommt, lokale Anästhesie zu erzeugen. Obwohl diese Verbindungen nicht alle doloros wirken, sollen sie doch in diesem Zusammenhang behandelt werden, da durch eine Auseinanderreissung die Übersichtlichkeit verloren ginge, und weil ihre Wirkungsweise bis jetzt in den allermeisten Fällen nur durch Tierversuche festgestellt wurde, also nicht immer vollständig einwandsfrei ist.

Am längsten bekannt ist die anästhetische Wirkung des Bromkaliums, welches 1826 von Balard entdeckt wurde und schon seit 1828 therapeutisch verwandt wird. Huette[2]) bemerkte zuerst, dass es die Rachenschleimhaut anästhetisch mache, welche Beobachtung aber unbeachtet blieb. Eulenburg und Guttmann[3]) machten dann wiederholt auf die sensibilitätsvermindernde Wirkung des Brom-

---

1) O. Liebreich, Note sur l'anésthesie locale. Compt. rend. de la Soc. de Biologie 1887, pag. 340.

2) Gaz. méd. de Paris, juin 1851.

3) Virchows Archiv 1867.

kaliums aufmerksam und auch Krosz[1]) kam zu ähnlichen Resultaten. Diese lokale Wirkung des Bromkaliums wurde aber meines Wissens bis jetzt noch nicht verwertet, während es wegen seiner zentralen Wirkung bekanntlich vielfach als Nervinum angewandt wird.

Auf Veranlassung Liebreichs untersuchte Bussenius[2]) eine grosse Anzahl von Verbindungen auf ihre lokale anästhesierende Wirkung hin bei subkutaner Injektion an Tieren. Von anorganischen Verbindungen fand dieser wirksam Bromnatrium (während ein Versuch am Menschen ungünstig ausfiel), Chlorammonium, gebrannten Alaun, Eisenvitriol, Eisenalaun und Eisenchlorid. Auf die anästhetische Wirkung des Eisenchlorids hatte Liebreich[3]) bereits früher hingewiesen, der Alaun soll bei Verbrennungen schmerzstillend wirken.

Die anästhesierende Wirkung einer weiteren Anzahl von anorganischen Verbindungen ergaben die wertvollen und interessanten Untersuchungen, die Gradenwitz[4]) auf Anregung Filehnes ausführte. Allerdings machte auch dieser nur Tierversuche, deren Resultate selbstverständlich nicht ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse übertragen werden können. Gradenwitz bepinselte das eine Bein von Fröschen, bei denen er die Zirkulation völlig ausgeschaltet[5]) hatte, mit einer Lösung der auf ihre Anästhesierungskraft zu prüfenden Substanz, reizte dann beide Beine nach vorheriger sorgfältiger Reinigung mit $^1/_6$proz. Salzsäure und stellte durch die zeitliche und graduelle Verschiedenheit der Reaktion auf diesen Reiz das Anästhesierungsvermögen der Substanzen fest. Durch diese Versuche konstatierte er einen Sensibilitätsausfall bei den bereits erwähnten Salzen: Bromkalium, Bromnatrium und Chlorammonium, ferner bei: Bromammonium, Chlorkalium, Chlornatrium, chlors. Kalium, Jodkalium, Jodnatrium, Kaliumnitrat, Natriumnitrat, Kaliumsulfat und Ammoniak. Auf Reiz von 25proz. Salzsäure zeigten dieselben Substanzen bis auf Chlornatrium und Jod-

---

1) Inaug.-Dissert. Kiel 1875.

2) Lokale Anästhesie bei Tieren. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

3) Berliner Klin. Wochenschr. XXV, 163 (1888).

4) Messungen der spezifischen lokal-anästhesierenden Kraft einiger Mittel. Inaug.-Diss. Breslau 1898.

5) Die Frösche wurden des Gehirns und der medulla oblongata bis an das Rückenmark heran beraubt; dann wurde nach Eröffnung der Bauchhöhle das Herz herausgeschnitten und schliesslich das Gefässsystem durch gründliche Spülung vom Blut befreit.

natrium absolute Anästhesie. Reizwirkung bei der Aufpinselung der Mittel wurde nur bei Bromammonium, Jodnatrium und Ammoniak beobachtet. Besonders erstaunlich ist die hohe Anästhesierungskraft des Ammoniaks, die nur von Cocaïn, Holocaïn und Eucaïn übertroffen wird; allerdings reizt er auch am meisten.

Die Zahl der Verbindungen der Fettreihe, welche lokale Anästhesie erzeugen, ist nicht sehr gross. Nach Kobert[1]) wird Kohlensäure in Form von Siphons als Anästheticum des Magens angewandt und Chloroform als 10—15proc. Chloroformöl zu Einreibungen. Die Frage bezüglich Kohlensäuredouchen, die der anästhetischen Wirkung des „Steines von Memphis" entsprechen würden, ist noch nicht als abgeschlossen zu betrachten. Jedenfalls wurde die beruhigende und schmerzstillende Wirkung der Kohlensäure schon wiederholt beobachtet.[2]) Bei Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) anästhesiert nach Bussenius (a. a. O.) Bleiacetat, äthyl- und amylschwefelsaures Natrium. Es soll jedoch hier nochmals betont werden, dass diese Tierversuche keineswegs sichere Schlüsse auf die Wirkung beim Menschen gestatten, im Gegenteil ist die Wirkung beim Menschen, wie Bussenius durch Selbstversuche mit dem amylschwefelsauren Natrium zeigte, manchmal gerade umgekehrt.

Von den Benzolderivaten, welche sekundär lokale Anästhesie erzeugen, seien vor allem die Phenole genannt, denen diese Eigenschaft ganz allgemein zukommt. Schon das einfachste Phenol, die „Carbolsäure", $C_6H_5.OH$, macht die Haut unter vorherigem Anätzen sekundär unempfindlich, ebenso das Thymol (Thymiankampfer, $C_{10}H_{15}.OH$), welches aus dem Ajowanöl, dem ätherischen Öle der Früchte von Ptychotis Ajowan DC. (Umbellif.) dargestellt wird. Resorcin und Hydrochinon (Dioxybenzole, $C_6H_4(OH)_2$), welche nach Kobert bei Hyperästhesie der Magenschleimhaut verwandt werden, anästhesieren ebenfalls doloros (Liebreich, Bussenius a. a. O.). Das durch Behandlung von p-Chloranilin mit salpetriger Säure entstehende p-Chlorphenol, $C_6H_4Cl.OH$, wirkt nach Simanowsky[3]) bei Pinselungen analgetisch, ohne dass dabei unangenehme Reaktionserscheinungen auftreten, nach anderen Angaben zeigt es sehr heftige

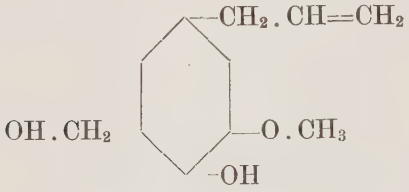
---

1) Lehrbuch der Pharmakotherapie. Stuttgart 1897.

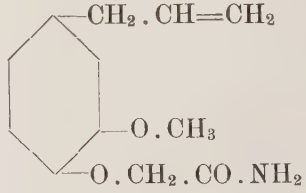
2) Vgl. Ruether, Die lokale Anästhesie. Inaug.-Diss. Bonn 1868. S. auch Kappeler (a. a. O.).

3) Semaine méd. 1894, Nr. 17.

Atzerscheinungen. Die Pikrinsäure, $C_6H_2(NO_2)_3OH$, wirkt bei Verbrennungen schmerzlindernd, ist aber sehr giftig. Ein doloroses Anästheticum ist fernerhin das Eugenol, $C_6H_3\begin{cases}CH_2.CH{=}CH_2\\O.CH_3\\OH\end{cases}$, ein Derivat eines ungesättigten zweiwertigen Phenols, der Hauptbestandteil des Nelkenöles, des ätherischen Öles der Gewürznelken, d. h. der unaufgeblühten Blüten von Caryophyllus aromaticus L. (Myrtac.). Da es wegen seiner Reizwirkung unbrauchbar ist, wurden zwei Derivate dargestellt, in denen diese Wirkung teilweise aufgehoben wurde, das Eugenolcarbinol[1]) und das Eugenolacetamid[2]):



Eugenolcarbinol.



Eugenolacetamid.

Beide Präparate haben aber in der ärztlichen Praxis keine Verwendung gefunden.

Ein anderes Phenolderivat, das Guajacol, $C_6H_4\begin{cases}OH\\O.CH_3\end{cases}$, wurde bei Verbrennungen, bei Zahnextraktionen etc. schon mit gutem Erfolg verwandt [André[3])]. Weitere Beobachtungen über seine analgetische Wirkung liegen vor von Aporti[4]). Die Ätzerscheinungen, die das flüssige, unreine Guajacol zeigt, sollen dem reinen nach Cohn[5]) angeblich gänzlich fehlen, auch soll es sonst keine unangenehmen Nebenwirkungnn haben, was jedoch nicht der Fall ist. Unter dem Namen Guajacyl wurde das guajacolsulfosaure Calcium, $(C_7H_7O_2SO_3)_2Ca$, in den Handel gebracht und von O'Followell und André[6]) als reiz-

1) D. R. P. 85,588, Cl. 12 (Elberfelder Farbwerke). Vgl. Cohn, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1897, 376.

2) D. R. P. 65393, Cl. 12 (Höchster Farbwerke).

3) Bull. de l'acad. de méd. Nr. 30, 146.

4) Gazz. degli ospedali 1894. Nr. 75, pag. 811.

5) Über lokale Anästhetica. Pharm. Centralh. 1899, Nr. 3—5.

6) Journ. pharm. chim. [6] 7, 324 (1898).

loses, ungiftiges und nicht ätzendes lokales Anästheticum empfohlen. Sekundär anästhesiert auch die Gerbsäure, $C_{14}H_{10}O_9 + 2H_2O$, der Hauptbestandteil der Galläpfel (Bussenius a. a. O.).

Unter die Anästhetica dolorosa rechnet Liebreich von Benzolderivaten noch das Anilin, $C_6H_5.NH_2$, und das Formanilid, $C_6H_5.NH—COH$. Letzteres wurde von Cohn und Mepp[1]) als Analgeticum empfohlen, ebenso von Preisach[2]). Heinze[3]) erwähnt noch das Acetanilid, $C_6H_5—NH.CO.CH_3$. Die anästhesierende Kraft dieser Verbindungen ist jedoch sehr gering.

Von heterocyclischen Verbindungen, die doloros anästhesieren, ist vor allem zu nennen das Antipyrin (Phenyldimethylpyrazolon), $C_{11}H_{12}N_2O$, über das Beobachtungen vorliegen von Liebreich, Bussenius (a. a. O.), Germain Sée[4]), Hirsch[5]), Neumann[6]) und Heinze (a. a. O.), dann das zur Gruppe der Thiazine gehörige Methylenblau[7]), $C_{16}H_{18}N_3SCl$, und der Rosanilinfarbstoff Methylviolett (Heinze). Nach Ehrlich und Einhorn[8]) anästhesiert auch das Äthoxycoffeïn, $C_{10}H_{15}N_4O_2$. Coffeïn, $C_8H_{10}N_4O_2$, wirkt nach Heinze stark nervenirritierend und nur wenig anästhesierend, auch Rommel (s. später) hatte mit Coffeïn nur negative Resultate, ebenso Robertson[9]).

Sehr wichtige Vertreter der lokalen Anästhesie befinden sich unter den Alkaloiden und Glycosiden, vor allem ja auch das später zu besprechende Cocaïn.

Eine gewisse Rolle hat eine Zeit lang das Erythrophloeïn gespielt. Es ist das in der Rinde von Erythrophloeum guinense Don. (Caesalpineae), der Sassyrinde, auch N'Cassarinde, vorkommende Alkaloid und wurde aus dieser von Gallois und Hardy[10]) darge-

---

1) Berlin. Klin. Wochenschr. 1887, 1 und 2.

2) Pester med.-chirurg. Presse, 1893, 36.

3) Virchows Archiv Bd. 153, Heft 3, pag. 466.

4) Antipyrin gegen Schmerz. Compt. rend. 1887, 16. Therap. Monatsh. 1887, 6.

5) Über die schmerzstillende Wirkung des Antipyrins. Therap. Monatsh. 1888, 453.

6) Das Antipyrin als lokales Anästheticum des Rachens und des Kehlkopfes. Pester med.-chir. Presse. 1893, 3.

7) Ehrlich und Leppmann, Über die schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 23.

8) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXV, 1870 (1892).

9) Brit. Med. Journ. 3. Juni 1885.

10) Bull. de l. soc. chim. 26, 39 (1876).

stellt. Seine empirische Formel ist nach Harnack[1]) $C_{28}H_{43}NO_5$ (?). Von den Eingeborenen an der Westküste Afrikas wird es als Pfeilgift verwandt. In Europa wurde die N'Cassarinde als schmerzstillendes Mittel gegen Zahnschmerzen und Zahnfleischschwellungen schon vor 67 Jahren[2]) empfohlen, ohne sich behaupten zu können. Anfang des Jahres 1888 wurde von Lewin[3]) das Erythrophloeïnum hydrochloricum als örtliches Anästheticum empfohlen, welches in gleicher Weise wie das Cocaïn Anwendung finden sollte. Thatsächlich übertrifft unter Umständen die lokal-anästhesierende Wirkung des Erythrophloeïns die des Cocaïns an Intensität und Dauer, jedoch lassen intensive Reizerscheinungen die Anwendung des Mittels unzukömmlich erscheinen, wie zahlreiche Untersuchungen, vor allem Liebreichs,[4]) ergeben haben, dem Hauptgegner Lewins in dem heissen Streite um das Erythrophloeïn.

Das von Wormley[5]) 1870 im Wurzelstocke von Gelsemium sempervirens (Loganiac.) aufgefundene Gelsemin, $C_{22}H_{38}N_2O_4$, soll nach Untersuchungen Fronmüllers[6]) anästhetische Wirkung besitzen. Ebenso hat Müllerheim[7]), welcher ebenfalls auf Veranlassung Liebreichs eine grosse Anzahl von Substanzen auf ihre lokal-anästhesierende Wirkung an Tieren untersuchte, eine solche bei diesem Alkaloide konstatiert. Therapeutische Verwendung zu diesem Zwecke hat es noch nicht gefunden.

Dem Coniin, $C_8H_{17}N$, α-Normal-Propylpiperidin, dem wirksamen Prinzip des schmerzstillenden Schierlingspflasters (Emplastrum Conii) ist ebenfalls anästhetische Wirkung zugesprochen worden. Es wurde 1827 von Gieseke[8]) in Conium maculatum L. (Umbellif.) entdeckt, seine Synthese gelang 1886 Ladenburg[9]). Es wurde von Murawieff[10]) bei Zahncaries empfohlen, ebenso fand Reil[11]) örtliche Anwendung des Coniins wirksam.

---

1) Arch. d. Pharm. 234, 561.

2) Dict. univ. de matière médicale Paris 1832. Unter: Ncassa.

3) Berliner Klin. Wochenschr. XXV, 61 (Jan. 1888). Wiener med. Presse 1888, 4.

4) Berliner Klin. Wochenschr. XXV, 161 (Febr. 1888). Therap. Monatsh. März 1888. (Das. weitere Literatur über Erythrophloeïn.)

5) Jahresber. Chem. 1870, pag. 884.

6) Memor. 195, 1878.

7) Beitrag zur Wirkung der Anästhetica dolorosa. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

8) Arch. d. Pharm. 20, 97.

9) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXII, 1403 (1889).

10) Med. Zeitung Russlands 1854.

11) Materia medica 1857.

Nach Müllerheim (a. a. O.) kommt auch dem in der Rinde von Aspidosperma Quebracho (Apocyn.) enthaltenen Aspidospermin anästhetische Wirkung zu. Es wird meist in Form eines Extraktes, Extractum Quebrachi fluidum, therapeutisch verwendet, doch ist seine Wirkungsweise noch nicht genügend erprobt.

Mit Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3$, dem ältesten aller Alkaloide, welches 1805 von Sertürner[1]) aus dem Opium abgeschieden wurde und unser wichtigstes Schlafmittel ist, erzielte Heinze (a. a. O.) in conc. Lösung volle lokale Anästhesie, Gradenwitz (a. a. O.) hatte dagegen mit demselben rein negative Resultate.

Anästhetica dolorosa sind ferner fast sämtliche Substanzen der Digitalisgruppe. Vom Aconitin, Acetylbenzoylaconin, $C_{34}H_{47}NO_{11}$, welches 1833 von Geiger und Hesse[2]) im Kraute von Aconitum Napellus L. (Ran.) aufgefunden wurde und welches sich auch in anderen Aconitumarten findet, werden die Enden der sensiblen Nerven der Epidermis und der Schleimhäute heftig erregt und auf diese Wirkung folgt eine deutliche Abstumpfung der Empfindung[3]). Mit einem Spaltungsprodukte des Aconitins, dem Napellin, Benzoylaconin, $C_{32}H_{45}NO_{10}$(?), welches sich ebenfalls in den Wurzeln von Aconitum Napullus vorfindet, erzielte Müllerheim (a. a. O.) am Kaninchenauge totale Anästhesie unter Reizerscheinungen. Ebenso wirkt nach Kobert das Veratrin, $C_{32}H_{52}N_2O_8$, welches 1818 von Meissner[4]) im Sabadillsamen und unabhängig von ihm 1819 von Pelletier und Caventon[5]) sowohl im Sabadillsamen als auch in Veratrum album L. (Melanticac.) aufgefunden wurde, und das Colchicin, $C_{17}H_{19}NO_5$ (?), welches sich in allen Teilen von Colchicum autumnale L. (Colchicac.) vorfindet. Bussenius konnte am Tiere mit Extractum seminis Colchici keine Anästhesie erzielen. Alle drei Verbindungen werden in Salbenform gegen schmerzhafte, namentlich neuralgische Leiden angewandt und sind ein beliebtes Volksheilmittel. Doch ist ihrer ungeheuren Giftigkeit wegen die höchste Vorsicht bei ihrem Gebrauche anzuraten.

---

1) Trommsdorffs Journ. Pharm. 13, 1, 234.

2) Ann. Chem. Pharm. 7, 276.

3) Vgl. A. Cohn, Beitrag zur Wirkung des Aconitins. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

4) Schweigg. Journ. 25, 377.

5) Ann. Chim. Phys. [2], 14, 69.

Wohl im Anschluss an diese alten Thatsachen hat Rommel[1]) eine Reihe der bekanntesten pflanzlichen Herzgifte in ihrer Wirkung auf das Auge am Kaninchen und auch am Menschen geprüft. Unbrauchbar fand er von allem das Digitalin selbst, dagegen erzielte er mit dem von Marmé[2]) in den Wurzeln und Wurzelblättern der Gattung Helleborus (Ranunculac.) entdeckten und von Husemann und Marmé[3]) untersuchten Helleboreïn, $C_{26}H_{44}O_{15}$, vollständige Anästhesie der Cornea, allerdings unter bedeutenden Reizerscheinungen. Die anästhesierende Wirkung dieses Glycosides auf das Auge war bereits im Jahre 1888 von Venturini und Gasparini[4]) gefunden und kurz darauf von Müllerheim[5]) (a. a. O.) bestätigt worden. Doloros anästhesierte fernerhin das von Walz[6]) in Convallaria majalis L. (Liliac.) entdeckte Glycosid Convallamarin, $C_{46}H_{44}O_{24}$. Totale Anästhesie der Cornea ohne Reizerscheinung wurde von Rommel mit dem Adonidin erzielt, welches Cervello[7]) zuerst aus Adonis vernalis L. (Ranunc.) isoliert hat. Auch Müllerheim beobachtete sowohl beim Convallamarin als auch beim Adonidin lokale Anästhesie. Das von Grashoff in den Blättern von Carica Papaya L. (Passiflor.) entdeckte Alkaloid Carpain, $C_{14}H_{25}NO_2$, anästhesierte ebenfalls vollkommen aber unter Reizerscheinungen, während das Muawin, ein aus der Rinde des in Mozambique wachsenden Muawibaumes dargestelltes Alkaloid, welches in seinen sonstigen Eigenschaften vollständig dem Erythrophloeïn gleicht, und welches in Form seines Bromhydrates angewandt wurde, anästhesierte ohne zu reizen. Als letztes der von Rommel untersuchten Herzmittel sei das Strophantin genannt, welches von Hardy und Gallois[8]) aus den Samen von Strophantus hispidus (Apocyn.) abgeschieden wurde. Nach Untersuchungen Arnaud's[9]) ist es nach der Formel $C_{31}H_{48}O_{12}$ zusammengesetzt und zeigt weder die Eigenschaften eines Alkaloids noch die eines Glycosids.

---

1) Über die anästhesierende Wirkung einiger organischer Herzgifte auf das Auge. Inaug.-Diss. Greifswald 1892. Vgl. Archiv f. Ophtalm. Bd. XXXIX, pag. 96 (1893).

2) Zeitschr. f. rat. Medic. (3) 26. 1.

3) Ann. Chem. Pharm. 135, 55 (1865).

4) Internat. klin. Rundschau 1888 Nr. 14.

5) Die Arbeit Müllerheims scheint Rommel nicht gekannt zu haben.

6) Jahrb. Pharm. VII, 281.

7) Archiv f. experim. Pathologie und Pharmacologie XV, 235.

8) Bull. soc. chim. [2] 27, 247. Compt. rend. 84, 261 (1877).

9) Compt. rend. 107, 179. (1888).

Nach Rommel anästhesiert es unter Reizerscheinungen, Panas[1]) erzielte ebenfalls vollkommene Anästhesie der Conjunctiva und der Cornea.

Unter die Anästhetica dolorosa ist nach Liebreich[2]) noch zu rechnen das Glycosid Saponin, $C_{32}H_{54}O_{18}$ (?), ein charakteristischer Bestandteil der Familie der Caryophyllaceen, welches von Schrader im Anfang dieses Jahrhunderts in der Wurzel von Saponaria officinalis L. (Caryoph.) aufgefunden wurde. Es wurde von Pelikan[3]), später von Köhler[4]) empfohlen, Keppler[5]) jedoch und auch Kappeler (a. a. O.) warnen ausdrücklich vor seiner Anwendung wegen der überaus gefährlichen Nebenwirkungen.

Samter,[6]) ebenso Müllerheim (a. a. O.) beobachteten beim Thevetin, $C_{54}H_{84}O_{24}+3H_2O$, eine schwache anästhesierende Wirkung. Das Thevetin ist ein in den Früchten eines in Westindien und Südamerika einheimischen Baumes Thevetia neriifolia Juss. (Apocyn.) enthaltenes Glycosid und wurde daraus zuerst von De Vry dargestellt und von Blas[7]) näher untersucht.

Das im Saft und den Blättern des Hammerstrauches, Cestrum Parqui und Cestrum corymbosum (Solanac.) enthaltene Glycosid Cestrin scheint nach Kobert (a. a. O.) cocaïnartige Wirkung zu besitzen, ist aber noch nicht näher untersucht.

Von ätherischen Ölen, die anästhesieren, wurde des Nelkenöls bereits Erwähnung gethan, welches in der Zahnheilkunde vielfach angewandt wird. Ebenso gilt das aus dem Kraute von Mentha piperita L. (Labiat.) dargestellte Pfeffermünzöl, dessen Hauptbestandteil das Menthol, $C_{10}H_{20}O$, (Pfeffermünzcampher) ist, in seiner Heimat (Japan und China) als schmerzstillendes Mittel, das namentlich gegen Zahnweh in Gebrauch steht.[8]) Auf Veranlassung Liebreichs untersuchte v. Kunowski[9]) 46 verschiedene ätherische Öle durch zahlreiche Versuche am Auge und durch subcutane In-

---

1) Bull. de l'acad. de méd. 54 (3. sér. 23) 7, 261.

2) Berlin. klin. Wochenschr. XXV, 345 (April 1888).

3) Berlin. klin. Wochenschr. 1867, 36.

4) Lokale Anästhesierung durch Saponin. Halle 1873. S. 102.

5) Berlin. klin. Wochenschrift 1878, 31.

6) Über die Thevetia neriifolia. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

7) Jahresber. Chem. 1868, 768.

8) S. auch Diehl, Vergleichende Zusammenstellung der gebräulichen Anästhetica. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

9) Die ätherischen Öle als Anaesthetica dolorosa. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

jection bei Tieren auf ihre anästhesierende Wirkung und kam zu dem Resultate, dass die ätherischen Öle alle unter Reizerscheinung mehr oder minder stark lokal anästhesieren und daher als Anästhetica dolorosa anzusprechen seien. Ebenso konstatierte Müllerheim (a. a. O.) bei einer Reihe von ätherischen Ölen sekundär anästhesierende Wirkung. Damit versteht man auch die Wirkungsweise des bei Neuralgien etc. angewandten Hoffmann'schen Lebensbalsams, welcher aus Lavendel-, Nelken-, Zimmt-, Thymian-, Citronen-, Macisöl und Perubalsam besteht.

Es erübrigen noch einige Pflanzenstoffe unbekannter Zusammensetzung: die aus Polynesien stammende, als Kawakawa, Radix Kawa bezeichnete Wurzel des Rauschpfeffers Macropiper methysticum (Piperac.) enthält mehrere Bestandteile, von denen dem α-Kawaharze anästhesierende Wirkungen zukommen. Da es jedoch im Wasser nicht löslich ist, hat sich sein Gebrauch nicht einbürgern können. Das aus ihm von Lewin[1]) isolierte Kawaïn ist stickstofffrei, aus pharmacologischen Gründen vermutet Filehne,[2]) dass es ein Benzoylderivat enthalte. Mit Extractum Quassiae, dem Extracte des Holzes von Quassia amara L. (Simarubeae), welches einen Bitterstoff, das Quassiin, $C_{10}H_{12}O_3$ (?), enthält und mit Extractum Sabinae, von Juniperus Sabina L. (Cupressineae) erzielte Bussenius beim Tiere vollständige Unempfindlichkeit.

Um schliesslich noch zu zeigen, wie sehr die Fähigkeit, Anästhesie zu erzeugen, verbreitet ist, sei erwähnt, dass Liebreich[3]) mit dem Gifte der indischen Brillenschlange, Naja tripudians, dem Hayagifte, mit welchem sich angeblich auch Kleopatra vergiftete, bei Tieren deutliche lokale Anästhesie zu erzeugen vermochte.

Damit wollen wir unsere Betrachtungen über das umfangreiche Gebiet der Anaesthesia dolorosa schliessen und zu den echten, primären Anästheticis übergehen.

Diese wurden mit der einzigen Ausnahme des Cocaïns und seiner Derivate alle auf synthetischem Wege gewonnen. In diesem Umstande und ausserdem in ihrer ungleich höheren Wichtigkeit dürfte es wohl begründet sein, etwas ausführlicher auf sie einzugehen.

Das einzige synthetische lokale Anästheticum, welches der Fettreihe angehört, ist das sogen. Acetonchloroform[4]) $\begin{matrix} CCl_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\!\begin{matrix} OH \\ CH_3 \end{matrix}$

1) Berlin. klin. Wochenschr. Jan. 1886.

2) Ebenda 1887, Nr. 7.

3) Berlin. Klin. Wochenschr. 1888, pag. 166. Vgl. auch Bussenius a. a. O.

4) Kambron und Holly, The Journ. of Physical. Chem. II, 322.

(Trichlortrimethylcarbinol), welches von Willgeroth und Genieser[1]) entdeckt wurde. Es bildet farblose Krystalle, die bei 97° schmelzen und kampferartig riechen. Es ist in den meisten organischen Solventien sehr leicht, in Wasser nur spurenweise löslich. Letzterer Umstand hinderte die Einführung in die Praxis, nachdem Kossa seine lokalanästhetische Kraft beobachtet hatte. Zoltan und Vamossy[2]) gelang es 1—2 proc. Lösungen des Körpers darzustellen, den sie nunmehr Aneson nannten. Das Mittel erzeugt, nur leicht reizend, vollständige und langdauernde Anästhesie (Heinze) und findet Anwendung in der Augen- und Zahnheilkunde und für chirurgische Zwecke. Grössere Mengen wirken zentral.

Zur Holocaïngruppe gehören eine Anzahl von Amidin- und Guanidinderivaten, die alle lokal anästhesieren und die man sämtlich vom Methylenamidophenoläther ableiten kann:

$$CH_2{=}N{-}C_6H_4{-}OR.$$

Das eigentliche Holocaïn:

$$CH_3 . C\begin{matrix} N . C_6H_4{-}O{-}C_2H_5 \\ NH . C_6H_4 - O{-}C_2H_5 \end{matrix}$$

verdankt seine Entdeckung einem Zufalle. Täuber[3]) erhielt es, indem er Phenacetin mit Phenetidin kondensierte, jedenfalls in der Absicht, ein neues Antipyreticum darzustellen. Es anästhesiert schon nach $^1/_2$ Minute stark und andauernd, wirkt antiseptisch, ist aber sehr stark giftig, das giftigste Anästheticum, das in der Praxis angewandt wird, so dass es nur äusserlich gebraucht werden kann. In konzentrierter Lösung reizt es.

Durch Kondensation von Ortho-Ameisensäureester mit Phenetidin erhielt Goldschmidt[4]) das Methenyl-p-phenetidid:

$$CH\begin{matrix} N . C_6H_4{-}O{-}C_2H_5 \\ N . C_6H_4{-}O{-}C_2H_5 \end{matrix}$$

---

1) Journ. f. prakt. Chemie [2] 37, 364. Ph. C. 1899, 40, 38.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1897 Nr. 36.
3) D. R. P. 79863. März 1894. Vergl. Therap. Monatsh. April 1897.
4) D. R. P. 97103. Juli 1897.

ebenso mit p-Anisidin die analoge p-Anisidinbase. Beide Verbindungen sollen anästhesierende Wirkung besitzen, doch liegen noch keine weiteren Mitteilungen darüber vor.

Die von Seifert[1]) durch Zusammenwirken von Carbodiimid und Amidophenoläthern oder durch Entschwefeln der Reaktionsprodukte von Schwefelkohlenstoff und Amidophenoläthern bei Gegenwart aromatischer Basen dargestellten Alkyloxyphenylguanidine oder Acoine sollen nach den Untersuchungen Trolldeniers[2]) weniger giftig sein als Cocaïn, länger und schneller wirken als dieses, aber in stärkerer Konzentration Ätzwirkung äussern. Das eigentliche Acoïn ist das Di-p-anisyl-monophenetylguanidinchlorhydrat:

$$C_2H_5—O—C_6H_4—N=C\begin{matrix}NH—C_6H_4—O—CH_3\\NH—C_6H_4—O—CH_3.\end{matrix}$$

Wir kommen nun zur Gruppe des Cocaïns, des bekanntesten und bis heute wertvollsten lokalen Anästheticums.

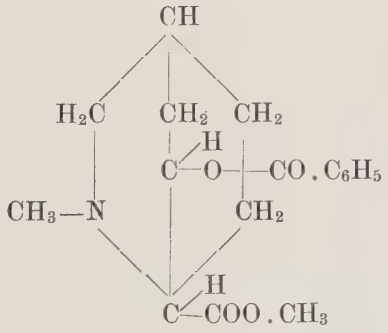
Cocaïn ist der wichtigste Bestandteil der Blätter von Erythroxylon Coca Lam., einem in Peru und Bolivien einheimischen und dort seit alter Zeit kultivierten Strauche aus der Familie der Erythroxylaceae. Die Coca, wie die getrockneten Blätter genannt werden, dient einem grossen Teile der südamerikanischen Bevölkerung als tägliches unentbehrliches Genussmittel, ein Gebrauch, der schon bei der Eroberung Perus von den Spaniern angetroffen wurde. Bei den alten Incas bestand ein förmlicher Cocakultus. Man kaut die Blätter unter Zufügung von Pflanzenasche (meist der von Chenopodium Quinoa), nach andern von Kalk, und es soll dadurch das Bedürfnis nach Nahrung vermindert und der Körper gegen Strapazen widerstandsfähiger gemacht werden. Ohne Coca unternimmt kein Eingeborener eine halbwegs grössere körperliche Leistung.

Bereits anfangs dieses Jahrhunderts berichteten uns südamerikanische Forschungsreisende, wie v. Humboldt, v. Tschudi[3]), Poeppig[4]), Scherzer[5]) u. a. über diese merkwürdigen Eigenschaften der Coca. Die ersten Versuche zur Isolierung des wirksamen

---

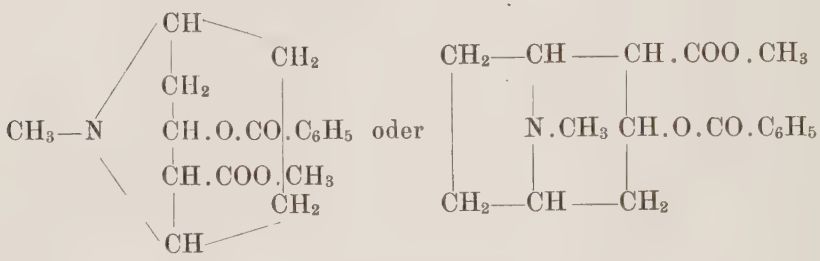
1) Amer. Patent 605977. Juni 1898.
2) Therap. Monatsh. XIII, 36—38 (1899).
3) Peru, Reiseskizzen aus den Jahren 1838—1842, Bd. II, pag. 299.
4) Reise in Chile, Peru und auf dem Amazonenstrome Bd. II.
5) Ausland 1860 No. VII.

Bestandteiles derselben rühren von Wackenroder[1]) (1853) und von Gaedcke[2]) (1855) her. Dieselben verliefen aber ohne Resultat. Erst Maclagan[3]) (1857) ist es gelungen, das Alkaloid der Cocablätter in allerdings noch unreinem Zustande zu isolieren und er erkannte schon, dass es, auf die Zunge gebracht, eine leichte Betäubung bewirke, was aber späterhin wieder in Vergessenheit geraten ist. Von den weiteren Untersuchungen zur Charakterisierung der chemischen Natur des Cocaïns erwähne ich nur noch, dass auf Wöhlers Veranlassung Niemann[4]) (1860) und Lossen[5]) (1862) das Alkaloid näher untersuchten, dessen empirische Formel: $C_{17}H_{21}NO_4$ feststellten und konstatierten, dass es durch Behandlung mit conc. Salzsäure in Benzoësäure, Methylalkohol und eine basische, N-haltige Verbindung, das Ecgonin gespalten wird, und verweise im übrigen auf die überaus zahlreichen weiteren Arbeiten, die Forscher wie Skraup, Merk, Liebermann, Einhorn, Willstätter u. a. ausgeführt haben. Zum Verständnis des Weiteren muss nur noch angeführt werden, dass bis vor kurzem die Konstitutionsformel, welche Einhorn und Tahara[6]) für das Cocaïn aufgestellt haben, als allgemein gültig angenommen wurde, nach welcher das Cocaïn als ein durch Verkettung von N-Methylbenzoyloxypiperidincarbonsäuremethylester und Benzoylhexahydrooxybenzoësäuremethylester gebildetes Ringsystem anzusehen sei, dessen Peripherie der N-Methylpiperidincarbonsäuremethylester darstellt:



1) Arch. Pharm. (2) Bd. 75, 23.
2) Arch. Pharm. (2) Bd. 77, 438; 82, 141.
3) Journ. d. Chim. et de Pharm. 29, 102.
4) Inaug.-Diss. Göttingen 1860 und Ann. 114, 213.
5) Inaug.-Diss. Göttingen 1862 und Ann. 121, 374; 133, 351.
6) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXVI, 324 (1893).

Dieser Auffassung stellte neuerdings Willstätter[1]) eine andere entgegen, wonach das Cocaïn als ein durch Kombination eines Piperidinringes mit einem Kohlenstoffsiebenring entstandenes System aufzufassen ist, dessen Peripherie ein Pyrrolidinring bildet:



Diese Formel wurde bewiesen durch Überführung der aus Ecgonin gewonnenen Tropinsäure in normale Pimelinsäure, durch den stufenweisen, glatten Abbau von Ecgonin zum Suberon und durch die Oxydation von Ecgonin zu Tropinon und ist jedenfalls augenblicklich der beste Ausdruck aller bekannten Thatsachen.

Die zahlreichen Untersuchungen, welche angestellt wurden, um zu einem Aufschlusse über die von allen Reisenden zum Teil überschwänglich geschilderten Wirkungen der Coca zu gelangen, haben zu keinem vollständig befriedigenden Abschluss geführt. Dagegen ist die schon von Maclagan 1857 hervorgehobene, aber bis in die neueste Zeit unbeachtet gebliebene örtlich anästhesierende Wirkung des Cocaïns, seitdem 1884 der Wiener Arzt K. Koler[2]) auf deren praktische Verwertbarkeit zunächst in der Ophthalmiatrik aufmerksam gemacht hat, in ausgedehntestem Masse gewürdigt worden.

Bepinselung resp. Einträufluug mit einer 2proc., sicherer mit einer concentrierteren (10—20proc.) Lösung des in Wasser sehr leicht löslichen salzsauren Salzes (Cocaïnum hydrochloricum) bewirkt auf den verschiedenen zugänglichen Schleimhäuten durch Lähmung der peripheren Enden der sensiblen Nerven eine rasch eintretende, aber nicht lange anhaltende und nur oberflächliche Anästhesie der betreffenden Partien. Die hypodermatische Application führt zu einer

---

1) Ber d. deutsch. chem. Ges. XXXI, 1534, 2498 (1898). Willstätter und Müller, Ber. XXXI, 2655 (1898).

2) Über die Verwendbarkeit des Cocaïns zur Anästhesierung am Auge. Wiener med. Wochenschr. 1884.

mehr oder weniger ausgesprochenen Anästhesie der Haut und der darunter gelegenen Partieen und man macht von dieser Applicationsweise des Cocaïns einen sehr ausgedehnten Gebrauch in der operativen Medizin.

Um eine tiefer gehende Anästhesie zu erreichen, bedient man sich seit ungefähr 8 Jahren der Schleich'schen[1]) sogen. Infiltrationsanästhesie, welche durch Einspritzung bedeutender Mengen von indifferenter Flüssigkeit (1proc. Kochsalzlösung) am Orte der vorzunehmenden Operation ein künstliches Ödem erzeugt. Wird dieser Flüssigkeit Cocaïn in 0,1—0,2proc. Concentration zugemischt, so entsteht eine genügend lange, anhaltende und genügend starke Herabsetzung der Schmerzempfindung. Da die Flüssigkeit nach aussen abfliesst, kommt sie nur zum geringsten Teil zur Resorption und wirkt daher weniger giftig.

Bei diffusen, entzündlichen Prozessen, besonders an Hand und Finger, bedient man sich der namentlich von Oberst ausgebildeten sogen. regionären Anästhesie, „der Leitungsunterbrechung in den das Operationsterrain versorgenden sensiblen Nervenstämmen durch etwas concentriertere Lösungen lokaler Anästhetica.“[2])

Die anästhesierende Kraft des Cocaïns fehlt allen seinen Spaltungsprodukten, wie Untersuchungen von Stockmann[3]), Filehne[4]), Ehrlich[5]) und Poulsson[6]) ergeben haben. Ferner fehlt sie meistens den teils in der Natur aufgefundenen, teils von Einhorn und von Liebermann synthetisch dargestellten Alkaloiden, die substituierte Ecgoninester repräsentieren, indem sie an Stelle der Benzoylgruppe andere Säurereste enthalten. Mit ihrer Untersuchung waren Liebreich,[7]) Poulsson, Ehrlich[8]) und Filehne beschäftigt. Die Norcocaïne, d. h. diejenigen Cocaïne, deren Stickstoff nicht mit Methyl, sondern mit Wasserstoff verbunden ist, anästhesieren stärker als Cocaïn, sind aber auch giftiger. Ebenso anästhesieren Cocaïne mit Substitu-

---

1) Über lokale Anästhesie. Vortrag in der Berliner med. Gesellsch. 11. Nov. 1891.

2) Vgl. Braun, Über Infiltrationsanästhesie und regionäre Anästhesie. Leipzig 1898.

3) The Pharmaceut. Journ. a. Transact. Vol. III, XVI, 1886, 897.

4) Berlin. klin. Wochenschr. 1897, 107.

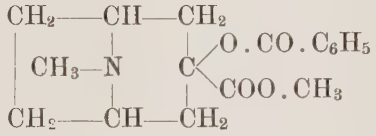
5) Deutsche med. Wochenschr. 1890 Nr. 32.

6) Archiv f. experim. Pathologie und Pharmacol. XXVII, 301 (1891).

7) Therap. Monatsh. II, 510 (1888).

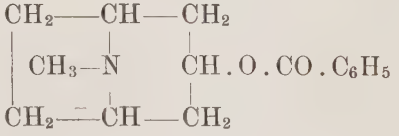
8) Vgl. Ehrlich und Einhorn, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. XXVII, 1870 (1894).

enten in der Benzoylgruppe, besonders stark das Cocaïnurethan (Ehrlich und Einhorn a. a. O.). Das von Einhorn und Marquardt[1]) dargestellte Rechts-Cocaïn bringt die Gefühllosigkeit etwas schneller hervor, hat aber trotzdem keine Anwendung gefunden. Dagegen fehlt wiederum dem von Willstätter[2]) dargestellten α-Cocaïn



die anästhesierende Wirkung des Cocaïns vollständig.

Wir finden diese wieder, und zwar in ausgesprochenem Masse, bei einem anderen nahen Verwandten des Cocaïns, dem Tropacocaïn, welches von Giesel[3]) 1891 in javanischen Cocablättern aufgefunden wurde. Liebermann[4]) erkannte, dass es als Benzoyl-ψ-Tropeïn aufzufassen sei und Willstätter[5]) gelang seine Darstellung aus Tropin und damit zugleich die erste Überführung eines Solanaceenalkaloides in ein Alkaloid der Coca, eine neue Bestätigung des zuerst von Einhorn[6]) festgesetzten Zusammenhanges zwischen der Cocaïn- und Atropingruppe. Seine Constitution ist nach Willstätter die folgende:



Tropacocaïn[7]) soll schneller wirken und andauernder als Cocaïn und weniger giftig sein. Die Lösung ist ferner haltbarer als die des Cocaïns und mässig bakterienfeindlich; dagegen fehlt dem Tropacocaïn nach Seifert[8]) besonders die gefässverengende Kraft des Cocaïns.

1) Ber. d. Deutschen chem. Ges. XXIII, 468 (1890).

2) Ber. d. Deutschen chem. Ges. XXIX, 1575 und 2216 (1896).

3) Pharm. Ztg. 1891, pag. 419.

4) Ber. d. Deutschen chem. Ges. XXIV, 2336 (1891) und XXV, 927 (1892).

5) Ber. d. Deutschen chem. Ges. XXIX, 393, 936, 1575, 2216 (1896).

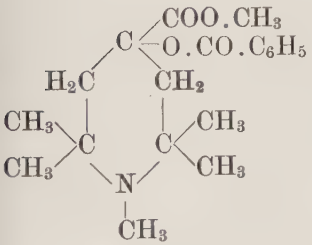
6) Ber. d. Deutschen chem. Ges. XXIII, 1338 (1890).

7) Chadbourne, Brit. med. Journal 1892, pag. 402. (Vgl. die zusammenfassende Abhandlung von Zoltan Vamossy, Therap. Wochenschr. 1896 Nr. 9.) Rugmann, Belg. med. IV, 40, 417 (1897).

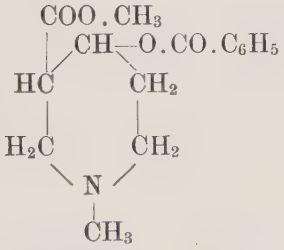
8) Internat. Rundschau Nr. 7, 1893.

Es möge hier noch angeführt werden, dass Filehne[1]) auch Benzoylderivate anderer Alkaloide, wie des Morphins, Hydrocotarnins, Chinins, Cinchonins etc. untersuchte und fand, dass dieselben eine, allerdings nicht immer ausreichende, anästhetische Wirkung besitzen. Doch haben sie, zum Teil auch wegen ihrer oft unangenehmen Nebenwirkungen, keine weitere Anwendung gefunden.

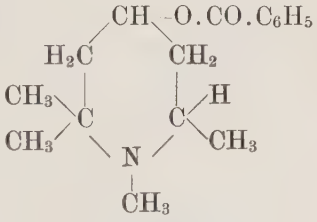
Nahe verwandt mit dem Cocaïn sind die Glieder der Eucaïngruppe, welche von Merling[2]) dargestellt wurden. Merling legte sich offenbar die Frage vor, ob, wenn man das Cocaïn als Doppelringsystem auffasst (s. o.), zur Erzeugung von Anästhesie das vollständige Cocaïnmolekül notwendig ist, oder ob jedem der beiden Ringe die bezügliche Eigenschaft zukommt. Indem er nun die eine Hälfte des Cocaïns herausgriff, welche den Piperidinkern enthält, suchte er Verbindungen darzustellen, welche eine dieser Hälfte des Cocaïnmoleküls, dem N-Methyl-benzoyl-oxypiperidincarbonsäuremethylester möglichst ähnliche Konstitution besitzen sollten. In der That sieht man beim Vergleiche letztgenannter Verbindung mit dem Eucaïn A und B sofort den Zusammenhang ein:



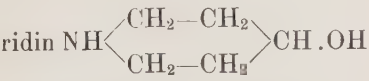
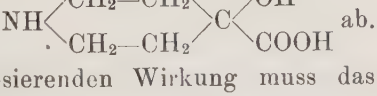
Eucaïn A.



N-Methyl-benzoyl-oxypiperidincarbonsäuremethylester.



Eucaïn B.

Die Eucaïne leiten sich also vom γ-Oxypiperidin  oder von der γ-Oxypiperidincarbonsäure  ab.

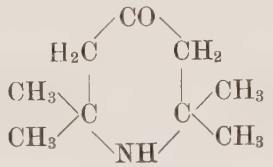
Zur Hervorbringung der anästhesierenden Wirkung muss das Carboxyl verestert, das Hydroxyl mit einer anästhesiophoren Gruppe,

---

1) Berlin. Klin. Wochenschr. 1897 pag. 101.

2) In einer Reihe von Patentschriften, deren erste vom 26. Mai 1895 datiert. (D. R. P. Nr. 91122, Cl. 12.)

wie Benzoyl, Phenacyl etc. verknüpft sein, während die Imidgruppe frei oder alkyliert sein darf. Die beiden Methylene, welche der Imidgruppe benachbart sind, sind ganz oder teilweise mit Alkylen beschwert, weil diese Körper leichter als die nicht alkylierten Piperidine zugänglich sind, also aus rein praktischen Gründen. Das Ausgangsmaterial für die Darstellung bildet das Triacetonamin, das Condensationsprodukt des Acetons mit Ammoniak:



oder dessen Analoga wie Vinyldiacetonamin, Benzaldiacetonamin und ähnliche Basen. Von den vielen dargestellten Eucaïnen, welche alle mehr oder weniger anästhesieren, sind nur zwei genauer untersucht worden, der N-Methyltetramethyl-γ-benzoyl-oxypiperidincarbonsäuremethylester und das Trimethyl-γ-benzoyloxypiperidin, welche als Eucaïn A und als Eucaïn B im Handel sind, und dem α-Cocaïn resp. dem Tropa-Cocaïn entsprechen. Die ersten Veröffentlichungen über Eucaïn rühren von Gaëtano Vinci[1]) her, denen sich bald zahlreiche andere Mitteilungen über Eucaïn anschlossen.

Ein Vorzug des Eucaïns vor dem Cocaïn ist seine Sterilisierbarkeit und seine geringere Giftigkeit. 2—5 proc. Lösung des leicht löslichen Chlorhydrates erzeugt vollkommene lokale Anästhesie. Die Wirkungen von Eucaïn A und Eucaïn B sind annähernd gleich, zur Infiltrationsanästhesie ist nur Eucaïn B brauchbar, da Eucaïn A reizt.

Wir kommen nun zur letzten Gruppe der lokalen Anästhetica, zur Gruppe der Orthoforme, und soll zunächst kurz der Weg geschildert werden, welcher zu ihrer Darstellung geführt hat.

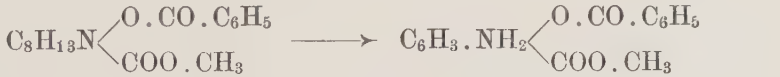
Wir haben bereits gesehen, dass zwar das Cocaïn anästhesiert, nicht aber seine Spaltungsprodukte. Poulsson nahm deshalb an, dass das Vorhandensein der $-COO.CH_3$- und $C_6H_5.CO$-gruppe eine notwendige Bedingung der Anästhesie sei. Die Untersuchung der substituierten Ecgoninester führte Ehrlich zu dem Schlusse, dass

---

1) Hufelands Gesellschaft 16./IV. 96. Virchows Archiv 145, 70. Berlin. Klin. Wochenschr. XXXIII, 27 (1896). Therap. Monatsh. 1897, 99 u. a. m.

die anästhetische Wirkung in der Cocaïnreihe nur an gewisse Körper gebunden sei, und zwar an diejenigen, in denen der Ecgoninester bestimmte Säureradikale aufgenommen hat, welche er als anästhesiophore bezeichnete. Filehne endlich schloss aus der anästhesierenden Wirkung seiner benzoylierten Alkaloide, dass zur Hervorbringung der Anästhesie die Benzoylgruppe unbedingt erforderlich sein müsse.

Im Zusammenhang mit den beim Cocaïn und seinen Derivaten konstatierten Thatsachen und den eben entwickelten Folgerungen daraus stellte sich nun Einhorn[1]) dieselbe Frage, die sich bereits Merling beim Eucaïn gestellt hatte, nämlich ob zur Anästhesie das vollständige Cocaïnmolekül notwendig sei, und griff nun im Gegensatz zu diesem zur andern Hälfte des Cocaïns, dem hydroaromatischen Kerne und suchte eine Verbindung darzustellen, die bei möglichst einfacher Konstitution sämtliche die Anästhesie bedingenden Gruppen enthalten sollte. Er ging dabei, wie gesagt, von der Voraussetzung aus, dass das Cocaïn einen hydroaromatischen Ring enthalte, berücksichtigte ferner die Thatsache, dass auch nicht hydrierte aromatische Substanzen, wie wir bereits gesehen, schmerzstillende Eigenschaften besitzen, und nahm schliesslich noch an, dass der basische Komplex $C_8H_{13}N$ als Träger der anästhesiophoren $C_6H_5.CO$- und $COO.CH_3$-Gruppe zur Hervorbringung der anästhesierenden Wirkung nur von untergeordneter Bedeutung sei, was ja auch das Beispiel der Eucaïne zeigte, und sich durch die einfachere $C_6H_3.NH_2$=-Gruppe ersetzen lasse:



Cocaïn. Benzoyl-oxyamidobenzoësäuremethylester.

Einhorn kam so dazu, in Gemeinschaft mit Pfyl[2]) benzoylierte Oxyamidobenzoësäuremethylester darzustellen und die physiologische Prüfung ergab in der That, dass dieselben im stande sind, die Empfindlichkeit deutlich herabzusetzen. Weitere im Zusammenhang damit angestellte Untersuchungen hatten das zunächst merkwürdige Ergebnis, dass eine Benzoylierung überhaupt überflüssig, indem die nicht benzoylierten Ester besser zu anästhesieren vermochten, als ihre Acylderivate. Doch war dieses Resultat nur auf den ersten Blick überraschend, da man sich ja bei genauerer Überlegung sagen musste,

1) Vgl. Einhorn und Heinz, Münchener med. Wochenschr. 1897, No. 34.
2) Inaug.-Dissert. München 1898.

dass auch die nicht benzoylierten Verbindungen bereits die gewünschte Benzoylgruppe enthalten: $C_6H_3\begin{cases}NH_2\\OH\\CO.O.CH_3\end{cases}$. Lässt man noch die antiseptisch wirkende Hydroxylgruppe weg, so gelangt man zu den Amidosäureestern, $C_6H_4\begin{cases}NH_2\\COO.CH_3\end{cases}$, welche ebenfalls mehr oder minder stark anästhesieren, aber zugleich heftige Blutgifte sind. Ja sogar die allereinfachste Verbindung, welche die anästhesiophoren Gruppen $C_6H_5.CO$- und $-COO.CH_3$ enthält, der Benzoësäuremethylester, ist bereits im stande, das Empfindungsvermögen, wenn auch nur schwach, herabzusetzen, er reizt jedoch stark.

Das Gesamtergebnis der physiologischen Prüfung führte schliesslich zur Aufstellung folgender Regel:

„Alle aromatischen Amido- und Oxyamidoester anästhesieren".

Von den zahlreichen Estern wurden zwei in die medizinische Praxis eingeführt, der p-amido-m-oxy-benzoësäuremethylester unter dem Namen Orthoform und der m-amido-p-oxybenzoësäuremethylester unter dem Namen Orthoform-Neu.

Orthoform[1]), $C_6H_3\begin{cases}NH_2 & (4)\\OH & (3)\\COOCH_3 & (1)\end{cases}$, ein weisses, geruch- und geschmackloses Krystallpulver vom F.P. 120° ist im Gegensatz zu den meisten Anästheticis gänzlich ungiftig, kann deshalb in beliebigen Mengen angewandt werden. Es löst sich in Wasser nur spurenweise, was bewirkt, dass das aufgestreute Mittel sehr langsam zur Resorption gelangt und eine überaus lang andauernde Gefühllosigkeit zur Folge hat. Als Phenolderivat besitzt es auch antiseptische Eigenschaften.

Orthoform-Neu[2]), $C_6H_3\begin{cases}OH & (4)\\NH_2 & (3)\\COOCH_3 & (1)\end{cases}$, weisse Nadeln vom F.P. 110—111° resp. 141°, ist dem Orthoform in seinen Wirkungen vollkommen analog und hat vor diesem den Vorzug der Billigkeit.

Damit ist die Sichtung und Behandlung des bei Beginn der vorliegenden Untersuchung vorhandenen Materials im wesentlichen

---

1) Vgl. u. a. Neumayer, Münch. Med. Wochenschr. 1897 Nr. 40; Klaussner, ebenda, 1897 Nr. 44; Kallenberger, Berl. Klin. Wochenschr. 1898 Nr. 12.

2) Klaussner, Münch. Med. Wochenschr. 1898 Nr. 42.

erschöpft. Die Anzahl der Anästhesie erzeugenden Verbindungen ist sehr gross, zu einer therapeutischen Anwendung sind dagegen die wenigsten brauchbar, da eben auch die wenigsten eine Hauptbedingung eines brauchbaren Anästheticums erfüllen: Complete Anästhesie ohne irgend welche Nebenwirkung. Der Grad der anästhesierenden Wirkung ist bei den genannten Verbindungen ein sehr verschiedener und liegt zwischen geringer Sensibilitätsherabsetzung und absoluter Anästhesie, ebenso mannigfaltig sind die Nebenerscheinungen, die die meisten Verbindungen zeigen. In chemischer Beziehung gehören sie den allerverschiedensten Klassen an, man vergleiche nur die beiden Extreme Bromkalium und Cocaïn, welche beide anästhesieren, zwar das eine schwach, das andere complet. Es ist klar, dass bei so heterogenen Verbindungen ein allgemeiner Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung nicht möglich sein kann. Dagegen ist nicht zu leugnen, dass es bei einzelnen Gruppen bis zu einem gewissen Grade wenigst möglich war, diese Abhängigkeit der Wirkung von der Constitution, resp. von der Anwesenheit gewisser Atomcomplexe im Molekül, nachzuweisen, so z. B. bei den Amidinen und den aromatischen Amidoestern. Doch ist die Wirkung der wiederholt erwähnten anästhesiophoren Gruppen, wie z. B. $-COO.CH_3$ und $-CO.C_6H_3$ auch nicht immer sicher, wie das Beispiel des α-Cocaïns zeigt. Vielleicht spielen hier räumliche Verhältnisse mit herein. Eine Erklärung der Wechselbeziehung von Constitution und Wirkung versucht Ehrlich[1]) indem er z. B. beim Cocaïn annimmt, dass der Träger der anästhesierenden Eigenschaften allein der Benzoylrest sei, während das gesamte übrige Molekül durch seine Configuration befähigt sei, mit dem Protoplasma eine starre Lösung einzugehen und auf diese Weise die Benzoylgruppe in das Protoplasma hineintrage, während Gradenwitz in seiner bereits mehrfach citierten Abhandlung meint, dass die einzelnen gleichen Komponenten, die in verschiedenen Verbindungen enthalten sind, keine gleiche spezifische Wirksamkeit entfalten, sondern hier andere Einflüsse mitspielen, etwa solche der Dissociierbarkeit und Anzahl der freien Jonen in der Lösung, Löslichkeitsverhältnisse, und vielleicht eine spezifische Wirksamkeit der Verbindungen selbst. Ob es möglich sein wird, hier Klarheit zu schaffen, muss der Zukunft überlassen bleiben.

1) Über die Beziehung von Constitution und Wirkung der Arzneimittel. Vortrag im Ver. f. innere Medizin in Berlin 2./XII. 98. Vgl. auch Deutsche Medizinalztg. XIX, pag. 1052 (1898).

Spezieller Teil.

Über die Glykokollverbindungen aromatischer Amido- und Amido-oxy-säureester.

Physiologischer Teil.

Damit das Orthoform Anästhesie erzeugt, ist es erforderlich, dass dasselbe mit Nervenendigungen in Berührung kommt; es müssen also Substanzverluste vorliegen. Dagegen kann das Orthoform durch intakte Schleimhäute hindurch nicht wirken. Zwar haben einige Autoren, wie Hirschbruch[1]) Orthoform in wässriger Suspension, Danlos[2]) in Verbindung mit Calomel, und Loeb[3]) und Epstein[4]) als Zusatz zu Quecksilbersalicylatparaffinemulsionen bei schmerzhaften Affektionen oder zur Ausführung kleinerer Operationen subcutan injiciert, aber allgemein anwendbar ist diese Methode nicht. Es war daher wünschenswert, die schwer lösliche Base in eine leicht lösliche Form überzuführen, die es gestatten würde, von der Daueranästhesie derselben auch bei subcutanen Injectionen Gebrauch zu machen.

Nun gibt Orthoform allerdings mit Salzsäure ein gut krystallisierendes Salz, welches sich in Wasser leicht auflöst. Auch anästhesiert diese Lösung ebensogut wie die freie Base, ist aber trotzdem zu subcutanen Injectionen nicht geeignet, da sie stark sauer reagiert und infolge dessen heftige Reizerscheinungen und Oedeme verur-

1) Berliner Klin. Wochenschr. 1897 Nr. 51.
2) Bulletin médicale 18. Jan. 1899.
3) Monatshefte f. prak. Dermatologie 1898 Nr. 27.
4) Dermatol. Centralbl. 1899 Nr. 5.

sacht. Dennoch empfiehlt Bonnard[1]) das HCl-salz in 5proc. Lösung zu Injectionen bei Zahnextractionen in Fällen von Cocaïnidiosyncrasie.

Auch die anderen Orthoformsalze besitzen in wässriger Lösung saure Reaktion und sind daher unverwendbar. Um diesen Übelstand zu beseitigen sind die folgenden Untersuchungen ausgeführt worden.

Bereits bei der Darstellung des Orthoform wurde die Ansicht ausgesprochen, dass die Natur der basischen Atomgruppe der in Betracht kommenden Verbindungen auf das Anästhesierungsvermögen nur von sekundärer Bedeutung sei. War diese Ansicht richtig, so musste es gelingen, an Stelle der Amidogruppe, welche in den Amido- und Oxy-amidoestern der aromatischen Reihe durch die Gegenwart der negativen Atomgruppen stark abgeschwächt wird, andere stark basische Atomcomplexe einzuführen, ohne damit das Anästhesierungsvermögen der Substanzen wesentlich zu beeinträchtigen.

Von solchen stärker basischen Verbindungen war vorauszusehen, dass sie mit Mineralsäuren neutral reagierende Salze bilden und sich daher zu subcutanen Injectionen verwenden lassen würden.

In dieser Absicht habe ich auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. A. Einhorn eine Reihe alkylsubstituierter Glykokollverbindungen aromatischer Amido- und Oxy-amidosäureester dargestellt, welche von Herrn Dr. Heinz einer physiologischen Prüfung unterworfen wurden, dem ich hiefür meinen besten Dank ausspreche.

Das Ergebnis dieser physiologischen Prüfung, über welche an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden wird, war in Kürze folgendes:

Alle alkylierten aromatischen Glykokoll-amido- und oxy-amidosäureester haben die Eigenschaft lokale Anästhesie zu erzeugen, die jedoch nicht immer eine vollständige ist. Einige der Verbindungen schwächen das Empfindungsvermögen nur wenig ab, wie z. B. der HCl-Monomethylglykokoll-p-amidobenzoësäuremethylester. Auffallend ist, dass, während das Orthoform und Orthoform-Neu eine complete Anästhesie erzeugen, die Anästhesie der HCl-salze der entsprechenden Diäthylglykokollverbindungen keine ganz vollständige ist. Manche der untersuchten Verbindungen zeigen ausserdem unangehme Nebenerscheinungen und verursachen insbesondere Reiz- und Ätzwirkung.

Von allen untersuchten Verbindungen anästhesiert der salzsaure Diäthylglykokoll-p-amido-o-oxybenzoësäuremethylester am besten und entspricht vollständig allen Anforderungen, welche man an ein Lokal-

---

4) L'odentologie, 30. Mai 1898.

anästheticum stellen kann. Er wurde unter dem Namen „Nirvanin“ in die medizinische Praxis eingeführt und wird von den „Farbwerken vormals Meister Lucius und Brüning“ in Höchst a/M. technisch dargestellt.

Bezüglich seiner physiologischen und therapeutischen Eigenschaften verweise ich auf die bereits ziemlich umfangreiche medizinische Literatur und erwähne nur, dass es vermöge seiner geringen Giftigkeit (es ist 10 mal weniger giftig als Cocaïn), seiner langanhaltenden Wirkung und seiner antiseptischen Eigenschaften besonders zur Infiltrationsanästhesie nach Schleich und zur regionären Anästhesie für chirurgische Operationen geeignet erscheint. In der Augenheilkunde ist es nur in Kombination mit Cocaïn brauchbar, da 5 proc. Lösung die Conjunctiva vorübergehend reizt; es erzeugt dann aber eine sehr lang andauernde Anästhesie des Auges. In der Zahnheilkunde und in der dermatologischen Praxis ist es mit Erfolg angewandt worden.

Über Nirvanin sind bis jetzt folgende Originalarbeiten erschienen:

Münch. med. Wochenschr. No. 49, 6. Dez. 98. Einhorn und Heinz, Fortsetzung der Orthoformarbeiten.

Deutsche zahnärztl. Wochenschr. No. 38, 17. Dez. 98. Rotenberger, Orthoform, Orthoform-Neu und Nirvanin.

dto. No. 39, 24. Dez. 98. Marcus, Erfahrungen mit Nirvanin.

Münch. med. Wochenschr. No. 1, 3. Jan. 99 und No. 2, 10. Jan. 99. Luxenburger, Über das neue Lokalanästheticum „Nirvanin“.

dto. No. 8, 21. Febr. 99. Hölscher, Beiträge zur regionären Anästhesie.

Bulletin des Travaux d. l. Soc. d. Pharm. d. Bordeaux Februar 99. Dénigès, Caractères et essai de la „Nirvanine“.

Zahnärztl. Rundschau, 2. April 99. Torger, Erfahrungen mit Nirvanin.

dto. 9. April 99. Moureau.

Deutsche zahnärztl. Wochenschr., 22. April 99. Port, Nirvanin.

L'odontologie, 30. April 99. Bonnard, La nirvanine comme anesthétique local en art dentaire.

La médecine moderne, 13. Mai 99. Capitan, Un nouvel anesthétique antiseptique, non toxique et soluble, la nirvanine.

Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde 1899. Nipperdey, Meine Erfahrungen mit Nirvanin.

L'odontologie, 30. Mai 99. Diskussion über Nirvanin.

Bull. général d. Thérap., 23. juin 99. Ivanin, De la valeur pharmacodynamique de la nirvanine.

Monatsh. f. Ohrenheilk. sowie für Kehlkopf etc. 1899. Kassel, Zur Behandlung der Kehlkopftuberculose.

Le monde pharmaceut. et méd. 99 No. 17. Arnaud, L'anesthésie locale par la nirvanine.

Zahnärztl. Rundschau 1899 No. 37, 6. Aug. Rotenberger, Über das Nirvanin.

Thèse de Bordeaux 1899 No. 72. Boisseau, Contribution à l'étude de l'orthoforme et de la nirvanine.

Revue de Thérap. 1899 No. 15. Reynier, Etude physiologique et clinique sur la nirvanine.

La Revue de Stomatologie 1899 pag. 62 und 98. Dumont et Legrand, La nirvanine, son emploi en stomatologie. Vortrag mit anschliessender Diskussion.

Bull. de l'Hôpital civil Français de Tunis 1899, pag. 258. Braquehaye, De la nirvanine en chirurgie.

Münch. med. Wochenschr. 1899 No. 37, 38 und 39. Einhorn, Über die Chemie der lokalen Anästhetica. Vortrag im ärztl. Verein zu München mit anschliessender Diskussion.

Deutsche zahnärztl. Wochenschr. 1. Juli 1899. Diskussion über Nirvanin auf der Frühjahrsvers. d. Ver. d. Zahnärzte v. Rheinland und Westfalen. Köln 14. Mai 99.

Monatsschr. f. Ohrenheilkunde etc. 1899 Heft 11 pag. 520. Schmidt (Frankf.), Schröder (Kiel), Carras (Berlin) etc. Diskussion auf der Naturforschervers. in München, 1899.

Correspondenzblatt f. Zahnärzte 1899 Heft 3 pag. 264. Diskussion im Verein Schleswig-Holsteinischer Zahnärzte, 19. Juni 99.

Bull. médic. 1899 No. 94. Manquat.

Nowing lekarskie 1899 No. 10 und 11. L. Szuman, Nirvanin als lokales Anästheticum etc.

Theoretischer Teil.

Als Ausgangsverbindungen zu den in der folgenden Arbeit dargestellten Glykokollderivaten dienten aromatische Amido- und Amidooxy-säureester. Soweit dieselben nicht schon bekannt waren, wurden sie entweder durch Esterifizierung der entsprechenden Amidosäure nach dem allgemeinen Verfahren mit Alkohol und Salzsäure dargestellt, wie z. B. die drei isomeren Amidobenzoësäureester, oder durch Reduktion des Nitroesters, auf welche Weise z. B. p-Amidozimmtsäuremethylester dargestellt wurde. Bei der Reduktion der Nitrosäuren und Nitroester bewährte sich ganz besonders eine HCl-Eisessig-Zinnchlorürlösung. Thiele und Dimroth[1]) haben diese Methode bereits bei der Reduktion von trans-o-Dinitrostilben, o-Nitrobenzylphenyläther und o-Nitrobenzyl-o-amidophenyläther angewandt. Pfyl[2]) empfiehlt dieselbe Methode zur Reduktion besonders von Nitroestern und gibt auch zur Darstellung der Lösung eine ganz ähnliche Vorschrift, welche ihrer Einfachheit halber für vorliegende Arbeit wiederholt angewandt wurde und deshalb hier angeführt werden möge.

225 g (1 Mol.) $SnCl_2$ werden fein zerrieben in $^1/_2$ l Eisessig eingetragen und durch Einleiten von gasförmiger HCl unter wiederholtem Umschütteln in Lösung gebracht. Nachdem sich die Verunreinigungen abgesetzt, wird die Lösung filtriert und ist dann jederzeit gebrauchsfähig.

Bei der Einwirkung von Chloracetylchlorid auf aromatische Amidoester in Benzollösung bilden sich in der Kälte zunächst klumpige Additionsprodukte, beim Erhitzen auf dem Wasserbade entstehen aber dann unter Salzsäureentwicklung ihre in heissem Benzol zumeist löslichen Cloracetylverbindungen, von denen schon früher einige bekannt waren. Der einfachste Repräsentant dieser Gruppe, Chloracetanilid, wurde zuerst von Tomasi[3]), dann von Meyer[4]) durch Einwirkung von Monochloracetylchlorid auf Anilin, von Cech[5]) durch Einwirkung von Phosphorsäureanhydrid auf monochloressigsaures Anilin

---

1) Ber. XXVIII, 1411 (1895). Ann. 305, 114 (1898).
2) Inaug.-Dissert. München 1898 S. 27.
3) Bl. 19, 400.
4) Ber. VII, 1125.
5) Ber. X, 1376.

dargestellt. Auf dieselbe Weise wurde von diesen Autoren Chloracetyl-p-Toluidin gewonnen. Ebenfalls durch Einwirkung von Chloracetylchlorid stellte Aschan[1]) o-Chloracetamidophenol und Widmann[2]) m-Chloracetamidocuminsäuremethylester dar. Abenius und Widmann[3]) gelangten ferner durch direktes Chlorieren resp. Bromieren zu halogensubstituierten Acetamidoderivaten, wie z. B. Chlor- und Brom-acetyl-o-toluidin, Jackson[4]) endlich will durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Acetyl-o-aminobenzoësäure Dichloracetyl-o-aminobenzoësäure erhalten haben.

Die Chloracetamidderivate sind in Wasser unlöslich und löslich in abs. Alkohol, aus welchem sie zumeist schön krystallisiert erhalten werden. Die Verbindungen selbst, ebenso wie ihre Lösungen, verursachen sowohl auf der Schleimhaut als auf der Epidermis nachhaltiges Brennen, ohne jedoch Blasen zu ziehen.

Durch Umsetzung mit Alkylaminen unter geeigneten Bedingungen entstehen aus den Chloracetylverbindungen Glykokollderivate der aromatischen Ester nach folgender Gleichung:

$$\begin{array}{l} R\begin{array}{l}-COO.Alk.\\-NH-CO.CH_2Cl\end{array} + H.NR'R'' + H.N.R'R'' = \\ \qquad\qquad R\begin{array}{l}-COO.Alk.\\-NH-CO.CH_2.NR'R''\end{array} + H.NR'R'',HCl. \end{array}$$

Im allgemeinen wurden also auf 1 Molekül der Chloracetylverbindung 2 Moleküle Alkylamin angewandt, wobei die Umsetzung glatt von statten ging. Nur in einzelnen Fällen waren Modifikationen notwendig, worüber Näheres im experimentellen Teil angegeben ist.

Aromatische Glykokollderivate wurden schon von Majert[5]) dargestellt, und zwar reine Glykokollverbindungen und Dimethylglykokollverbindungen aromatischer Amine, von denen das Glykokoll-p-Phenetidin unter dem Namen „Phenocoll“ als Antipyreticum in den Handel gebracht wurde.

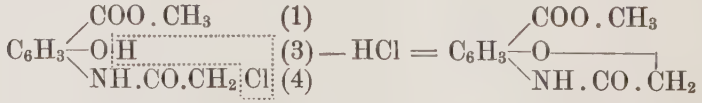
---

1) Ber. XX, 1523.
2) J. pr. [2] 40, 425.
3) J. pr. [2] 38, 296.
4) Ber. XIV, 888.
5) D. R. P. Nr. 59121. Vgl. auch Friedländer, Fortschritte der Theerfarbenfabrikation Jahrgang 1890—94 S. 915.

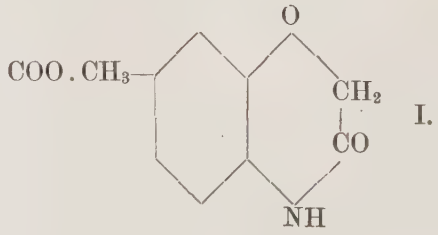
Die Glykokollderivate der aromatischen Amido- und Amido-oxysäureester, deren Darstellung der Hauptzweck dieser Untersuchungen war, sind durch ihre Fähigkeit, lokale Anästhesie zu erzeugen, von grossem physiologischem Interesse, wie bereits in der speziellen Einleitung gezeigt wurde. Die teils öligen, teils krystallisierenden Basen bilden wasserlösliche und neutral reagierende Salze, und entsprechen damit vollständig den an sie gestellten Anforderungen. Namentlich die halogenwasserstoffsauren Salze sind gut charakterisierte Verbindungen, deren Darstellung im allgemeinen keinerlei Schwierigkeiten bereitete.

Als sekundäre Basen geben Monoalkylglykokollverbindungen mit salpetriger Säure Nitrosamine, die Oxy-amidoverbindungen reagieren mit Eisenchlorid unter intensiver Violettfärbung.

In chemisch-theoretischer Hinsicht bieten die Glykokollderivate nichts Neues, dagegen verdienen besonderes Interesse die Verbindungen, welche neben den Glykokollderivaten entstehen, wenn man Diäthylamin auf solche aromatische Chloracetamidderivate einwirken lässt, die eine Phenolgruppe in Orthostellung zur Chloracetamidogruppe besitzen; bequemer und billiger können diese Verbindungen durch Einwirkung von Alkali erhalten werden. So entsteht z. B. bei der Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetyl-Orthoform unter den gewöhnlichen Bedingungen anstatt des zu erwartenden Diäthylglykokollderivates eine in Säuren und Alkalien unlösliche, neutral reagierende, halogenfreie Verbindung. Auf grund der Analysenresultate hat hier die Chloracetylverbindung 1 Molekül Chlorwasserstoff abgespalten, was nur unter Ringschluss denkbar ist, gemäss folgender Formulierung:

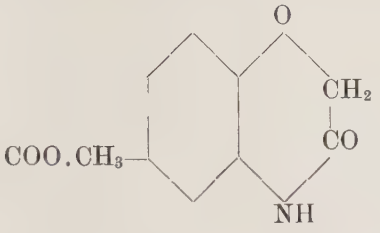


oder in etwas anderer Schreibweise:



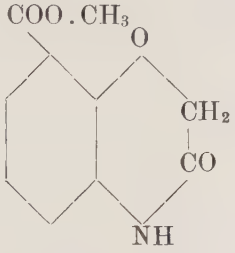
I.

Ebenso entsteht aus Chloracetyl-Orthoform-Neu folgende isomere Verbindung:



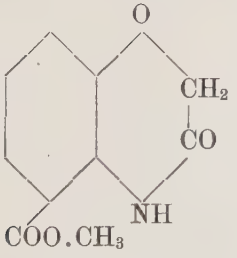
II.

und eine dritte Isomere aus Chloracetyl-o-Amidosalicylsäuremethylester:



III.

Theoretisch möglich ist noch eine vierte isomere Verbindung,



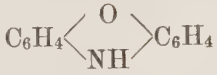
IV.

welche nach den bisherigen Erfahrungen wohl aus Chloracetyl-o-amido-m-oxy-benzoësäuremethylester entstehen dürfte, die jedoch noch nicht dargestellt wurde.

Diese Verbindungen enthalten einen Doppelring, welcher zusammengesetzt ist aus dem Benzolkern einerseits, andererseits aus einem hetero-alicyclischen Ringsystem, bestehend aus 4 C-atomen, einem N- und einem O-atom.

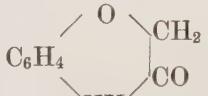
Die Entstehung dieses heterocyclischen Ringes wurde wiederholt schon beobachtet. Ihn enthalten z. B. eine ganze Reihe von

Farbstoffen, welche als Oxazine bezeichnet werden und welche sich von dem Chromogen



ableiten, das Bernthsen[1]) durch Erhitzen von o-Amidophenol mit Brenzcatechin dargestellt und als Phenazoxin bezeichnet hat. Hierher gehören u. a. Meldolas Blau und Nilblau.

Den Begriff der Oxazine fasst O. Widmann[2]) in seiner Abhandlung: „Zur Nomenclatur der Verbindungen, welche N-Kerne enthalten" noch weiter, indem er jede Verbindung, welche einen 6-gliedrigen, aus einem N-, einem O- und 4 C-atomen bestehenden Ring enthält, dazu rechnet, so z. B. auch das Anhydrid der o-Amidophenylglykolsäure:



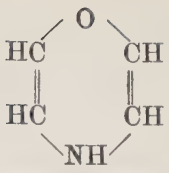
welches von Fritzsche[3]) und von Thate[4]) durch Reduktion der o-Nitrophenylglykolsäure, von Aschan[5]) durch Einwirkung von Alkali auf o-Chloracetamidophenol dargestellt wurde.

Die oben erwähnten Verbindungen, welche Carbonsäurester dieses Anhydrids darstellen, könnten demnach auch als Oxazine aufgefasst werden, besser ist es jedoch, sie nach der von Knorr[6]) vorgeschlagenen Nomenclatur als Morpholinderivate zu bezeichnen.

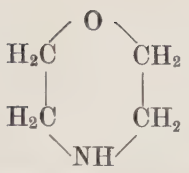
Knorrs Studien über Morphin[7]) machten es nämlich wahrscheinlich, dass diese wichtige Base und wohl auch andere dem Morphin nahe verwandte Alkaloide als Oxazine aufgefasst werden müssen. Seine Untersuchungen führten zu einer Stammsubstanz, welche sich zum einfachsten Oxazin verhält wie Piperidin zu Pyridin und welchen er den Namen Morpholin beilegte.

---

1) Ber. XX, 942.
2) J. pr. [2] 38, 197.
3) J. pr. [2] 20, 288.
4) J. pr. [2] 29, 180.
5) Ber. XX, 1523.
6) Ber. XXII, 2081.
7) Ber. XXII, 1113.



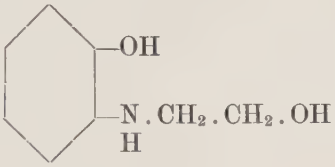
Pazoxin (nach Widmann).



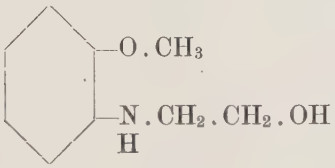
Tetrahydropazoxin = Morpholin (nach Knorr).

Das Morpholin stellt das innere Anhydrid des Dioxyäthylamins von Wurtz $HN\begin{matrix}CH_2.CH_2OH\\CH_2.CH_2OH\end{matrix}$ dar und wurde von Knorr[1]) in der That aus dieser Verbindung gewonnen. (Durch Erhitzen mit HCl im eingeschlossenen Rohre und nachherige Behandlung mit Alkali, also in letzter Linie auch durch HCl-abspaltung wie in unserem Falle.) Ebenso lässt sich auch das Methyl- und Phenylmorpholin darstellen.

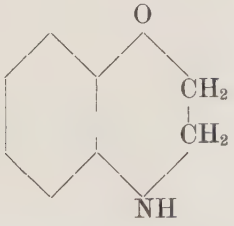
Das Oxäthylamidophenol:



und besser noch das Oxäthylanisidin:



lieferten in ähnlicher Weise die Base:

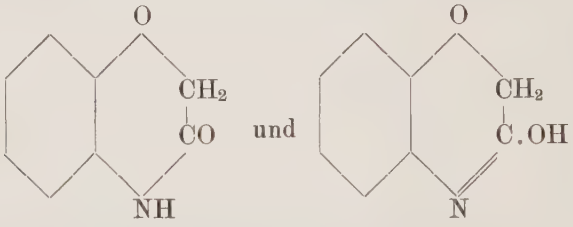


welche von Knorr als Phenmorpholin bezeichnet wurde.

1) Ber. XXII, 2081 ff. Ann. 301, 1 ff.

Von Derivaten des Phenmorpholins wurden bis jetzt u. a. dargestellt von Knorr[1]) das 1-Methyl-Phenmorpholin aus Oxäthyl-methyl-o-anisidin, von Stoermer und Brockerhof[2]) das 2-Methyl-Phenmorpholin durch Reduktion des o-Nitrophenacetols mit Zinn und Salzsäure in alkoholischer Lösung und von Stoermer und Franke[3]) das 1,2-Dimethyl-Phenmorpholin neben jodwasserstoffsaurem 2-Methyl-Phenmorpholin bei der Einwirkung von Jodmethyl auf 2-Methyl-Phenmorpholin.

Das Keto-Phenmorpholin, welches mit dem oben erwähnten Anhydride der o-Amidophenylglykolsäure identisch ist, wurde ausser von den dort bereits genannten Autoren noch näher untersucht von Duparc[4]) und von Wheeler und Barnes,[5]) welch letztere konstatierten, dass es nach 2 tautomeren Formen reagiere:



Als Phenmorpholinderivate sind nun auch die von mir erhaltenen, bereits mehrfach erwähnten Neutralkörper zu betrachten und müssen gemäss den Nomenklaturvorschlägen Knorrs[6]) als 2-Keto-Phenmorpholincarbonsäuremethylester bezeichnet werden, und zwar die Verbindung aus Chloracetyl-Orthoform (I) als 5-carbonsäureester, diejenige aus Chloracetyl-Orthoform-Neu (II) als 6-carbonsäureester und endlich die aus Chloracetyl-o-amidosalicylsäuremethylester (III) als 4-carbonsäureester. Vielleicht besitzen sie aber auch die tautomere Enol-Form.

Die nähere Untersuchung dieser Verbindungen steht noch aus.

1) Ber. XXII, 2081 ff. Ann. 301, 1 ff. Ber. XXXII, 732 ff.

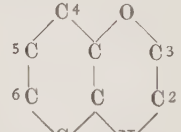
2) Ber. XXX, 1631. Vgl. D. R. P. Nr. 97242. C. 1898, II, 525.

3) Ber. XXXI, 752.

4) Ber. XX, 1942.

5) Amer. Chem. J. 20, 555 (1898).

6) Knorr nummeriert die Glieder des Phenmorpholinkerns nach folgendem Schema:



(Vgl. seine bereits mehrfach erwähnte Abhandlung, Berichte XXII, 2081 ff.)

Experimenteller Teil.

Anthranilsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH_2 & (2)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

Anthranilsäuremethylester, welcher bereits von Schmidt[1]) durch Erhitzen von Isatosäure mit Methylalkohol im eingeschmolzenen Rohre erhalten worden ist, wurde mit guter Ausbeute nach folgendem Verfahren dargestellt, das auch Bamberger[2]) zur Darstellung des Anthranilsäureäthylesters angewandt hat[3]).

In eine Lösung von 20 g Anthranilsäure in 200 g Methylalkohol leitet man in der Kälte trockene Salzsäure ein bis zur vollständigen Sättigung (ca. 2 Std.). Hierauf erhitzt man noch eine Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluss und dunstet den Alkohol ab. Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf, filtriert von Verunreinigungen

---

1) J. pr. [2] 36, 374 (1887).

2) Ann. 305, 362 (1899).

3) Kurz vor Abschluss dieser Untersuchungen erschienen zwei Patentanmeldungen von E. und H. Erdmann (D.R.P. No. 5945 und 6224; vergl. auch B. XXXII, 1213); in der einen von diesen wurde eine dem meinigen Verfahren entsprechende Darstellung des Anthranilsäuremethylesters beschrieben, in der andern eine Darstellung durch Verestern der Acetanthranilsäure oder durch Umsatz von acetanthranilsauren Metallsalzen mit Halogenalkyl und nachherige Verseifung des Acetanthranilsäureesters mit Mineralsäuren. Der angegebene Schmelzpunkt des salzsauren Esters ist übereinstimmend mit dem von mir gefundenen (178°), dagegen finden genannte Autoren, dass der Ester eine grosse Krystallisationsfähigkeit besitze (F. P. 23,5°), während die von mir dargestellte Verbindung nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte.

Die eben erwähnten Patentanmeldungen veranlassten Walbaum [J. pr. [2] 59, 350 (1899)], mitzuteilen, dass er bereits im Jahre 1895 den Anthranilsäuremethylester im Orangenblütenöle aufgefunden und denselben auch synthetisch dargestellt habe. Seine Angaben stimmen im Wesentlichen mit denen von E. und H. Erdmann überein.

ab und versetzt die Lösung unter Kühlung mit Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion. Der abgeschiedene Ester wird mit Äther aufgenommen und mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt der Ester als eigentümlich riechendes, schwachgelbes Öl zurück, welches nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte.

Die conc. ätherische Lösung des Esters fluoresciert, die Lösung ist bei auffallendem Lichte violett, bei durchscheinendem Lichte rot. Auf die Fluorescenz der Anthranilsäure wurde übrigens erst neulich von Pawlewski[1]) hingewiesen.

Versetzt man die ätherische Lösung des Esters mit alkoholischer Salzsäure, so erhält man sein salzsaures Salz, welches aus Methylalkohol und aus Wasser in schönen, filzigen Nadeln vom F. P. 177—178° krystallisiert.

0,1651 g Substanz gaben bei 14° C. und 716 mm 11,3 ccm N.

$C_8H_{10}NO_2Cl$.	Berechnet:	Gefunden:
N	7,46 %	7,57 %

Chloracetyl-Anthranilsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2Cl & (2)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

12 g Anthranilsäuremethylester werden in 100 g Benzol gelöst und mit 10 g Chloracetylchlorid (etwas mehr als der berechneten molecularen Menge) zwei Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Hierauf dunstet man das Benzol bis auf etwa $^1/_3$ ab, giesst die Lösung in eine Schale und lässt erkalten. Hiebei scheidet sich die Chloracetylverbindung in feinen, weissen Krystallen ab, die abgesaugt und auf Thon gebracht werden. Ausbeute 15 g (85 % der Theorie). Die Verbindung ist leicht löslich in Äther, Essigäther, Chloroform und Benzol, löslich in Alkohol und unlöslich in Wasser. Aus abs. Alkohol krystallisiert sie in feinen, weissen, filzigen Nadeln vom F. P. 98—99°.

0,2174 g Substanz gaben 0,4184 g CO_2 und 0,0915 g H_2O.
0,2162 g „ „ bei 10,5° C. und 710 mm 12,2 ccm N.

$C_{10}H_{10}NO_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
C	52,74	52,48 %
H	4,39	4,64 %
N	6,15	6,29 %

1) B. XXXI, 1693 (1898).

Methylglykokoll-Anthranilsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2.NH.CH_3 & (2)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

Zu 4,1 g = 2 Mol. einer $33^1/_3$proc. wässrigen Methylaminlösung, welche man mit abs. Alkohol verdünnt, gibt man unter Umschütteln die alkoholische Lösung von 5 g Chloracetyl-Anthranilsäuremethylester und erhitzt unter starker Rückflusskühlung zwei Stunden auf dem Wasserbade. Nach dem Verdunsten des Alkohols bleibt das Reaktionsprodukt als gelbes Öl zurück, welches bald zum grössten Teil krystallisiert. Verdünnt man hierauf mit Wasser und säuert mit Salzsäure an, so bleibt ein kleiner Teil ungelöst, von welchem abfiltriert wird. Das Filtrat sättigt man unter Kühlung vollständig mit Kaliumkarbonat, wobei sich die Base flockig abscheidet. Man extrahiert mit viel Äther und trocknet mit entwässertem Natriumsulfat. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleibt die Base als goldgelbes Öl. Die reine Base, dargestellt aus ihrem salzsauren Salze, ist farblos und konnte nicht zum Krystallisieren gebracht werden.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, welches leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol, unlöslich in Äther ist und aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in feinen, weissen Kryställchen vom F. P. 202° unter Zers. erhalten wird. Das Salz reagiert neutral und gibt in saurer Lösung mit Natriumnitrit eine Nitrosoverbindung.

0,1724 g Substanz gaben bei 11° C. und 710 mm 17,0 ccm N.

$C_{11}H_{15}N_2O_3Cl$.	Berechnet:	Gefunden:
N	10,83	10,90 %

Äthylglykokoll-Anthranilsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2.NH.C_2H_5 & (2)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

Zu 6 g = 2 Mol. einer mit Alkohol verdünnten, $33^1/_3$proc. wässrigen Äthylaminlösung gibt man unter Umschütteln eine alkoholische Lösung von 5 g Chloracetyl-Anthranilsäuremethylester und erhitzt auf dem Wasserbade zwei Stunden unter guter Rückflusskühlung. Hierauf dunstet man den Alkohol ab und digeriert den Rückstand mit verdünnter Salzsäure. Nachdem man von ungelöster unveränderter Substanz abfiltriert hat, macht man mit Soda alkalisch und extrahiert die milchig ausgefallene Base mit Äther. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt der Äthylglykokoll-Anthranilsäuremethyl-

ester als rotbraunes Öl, in reinem Zustande, dargestellt aus dem salzsauren Salze, ist er farblos und krystallisiert auch nach längerem Stehen im Exsiccator nicht.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, das in Wasser leicht löslich, in Alkohol löslich und schwer löslich in Aceton ist, aus welchem es unter Zusatz von ein paar Tropfen Wasser umkrystallisiert wird. F.P. 191° unter Zers. Das Salz reagiert neutral und gibt mit salpetriger Säure eine Nitrosoverbindung.

0,2506 g Substanz gaben bei 13,5° C. und 724 mm 22,3 ccm N.

$C_{12}H_{17}N_2O_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	10,27	10,15 %

Dimethylglykokoll-Anthranilsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2.N(CH_3)_2 & (2)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

3 g Chloracetyl-Anthranilsäuremethylester werden in wenig abs. Alkohol gelöst und mit 10 g = 2 Mol. einer 15 proc. alkoholischen Dimethylaminlösung in der Kälte 24 Stunden stehen gelassen und dann noch eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nachdem man den Alkohol abdestilliert und mit Soda alkalisch gemacht hat, extrahiert man die ölig ausgefallene Base mit Äther. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt dieselbe als gelbliches Öl zurück, in reinem Zustande ist sie farblos und kann nicht zum Krystallisieren gebracht werden.

Salze: HBr und HJ gaben momentan, HCl nach längerem Stehen Salze, von denen das bromwasserstoffsaure dargestellt wird. Das neutral reagierende Salz ist in Wasser leicht löslich und löslich in abs. Alkohol, aus dem es umkrystallisiert wird. Man erhält es in derben, weissen Kryställchen vom F.P. 195° unter Zers.

0,2623 g Substanz gaben 0,4333 g CO_2 und 0,1314 g H_2O.

$C_{12}H_{17}N_2O_3Br$	Berechnet:	Gefunden:
C	45,42	45,10 %
H	5,36	5,56 %

Diäthylglykokoll-Anthranilsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2.N(C_2H_5)_2 & (2)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

3 g Chloracetylverbindung werden in 40 g abs. Alkohol gelöst und mit 1,9 g Diäthylamin (2 Mol.) zwei Stunden lang auf dem Wasser-

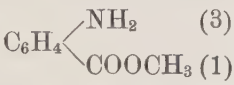
bade unter Rückfluss erhitzt. Hierauf dunstet man den Alkohol ab, macht mit Sodalösung alkalisch und extrahiert die ölig ausgefallene Base mit Äther. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt die Base als gelbliches Öl zurück, in reinem Zustande, aus ihren Salzen dargestellt, ist sie farblos und konnte nicht zum Krystallisieren gebracht werden.

Durch Digerieren mit verdünntem Bromwasserstoff und nachheriges Eindunsten erhält man ein bromwasserstoffsaures Salz der Base. Dasselbe ist leicht löslich in Wasser und Methylalkohol, schwer löslich in abs. Alkohol und Aceton, unlöslich in Äther und Essigäther und reagiert sauer. (Das einzige Salz der ganzen Reihe, welches sauer reagiert.) Aus alkoholischer Lösung krystallisiert es auf Zusatz von Äther in feinen, weissen, sternförmig gruppierten Nädelchen vom F. P. 120°.

0,1730 g Substanz gaben bei 11,5° und 710 mm 12,7 ccm N.

$C_{14}H_{21}N_2O_3Br$	Berechnet:	Gefunden:
N	8,11	8,15 %

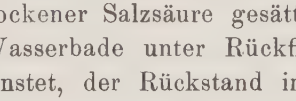
m-Amidobenzoësäuremethylester.



Chancel[1]) erhielt den m-Amidobenzoësäuremethylester aus m-Nitrobenzoësäuremethylester durch Reduktion mit Schwefelammonium. Zweckmässiger ist es, den Ester durch Esterifizierung der m-Amidosäure darzustellen und zwar nach folgendem Verfahren, welches befriedigende Ausbeuten liefert.

Eine Lösung von 25 g m-Amidobenzoësäure in 250 g Methylalkohol wird mit trockener Salzsäure gesättigt und hierauf noch 7 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Dann wird der Alkohol abgedunstet, der Rückstand in Wasser gelöst, filtriert und mit Natriumbikarbonat alkalisch gemacht. Der ausgefallene Ester wird mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Kaliumkarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt der Ester als schwach braunes Öl zurück.

Chloracetyl-m-Amidobenzoësäuremethylester.



14 g Ester werden in 100 g Benzol gelöst und mit 11,5 g Chloracetylchlorid (etwas mehr als der berechneten molekularen Menge)

1) J. 1850, 419.

zwei Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Aus der bis auf etwa 20 ccm eingeengten Reaktionsflüssigkeit krystallisiert die Chloracetylverbindung in schönen Krystallnadeln, die abgesaugt und auf Thon gebracht werden. Die Verbindung ist leicht löslich in Benzol, Alkohol und Essigäther, unlöslich in Wasser und krystallisiert aus verdünntem Sprit in schwach braun gefärbten Kriställchen vom F.P. 98—99°.

0,2578 g Substanz gaben 0,4988 g CO_2 und 0,1088 g H_2O.
0,2963 g „ „ bei 12,5° C. und 723,5 mm 16,7 ccm N.

$C_{10}H_{10}NO_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
C	52,74	52,75 %
H	4,39	4,65 %
N	6,15	6,34 %

Äthylglykokoll-m-Amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases} NH\,.\,CO\,.\,CH_2\,.\,NH(C_2H_5) & (3) \\ COO\,.\,CH_3 & (1) \end{cases}$$

5 g Chloracetylverbindung werden in 40 g abs. Alkohol gelöst und unter guter Rückflusskühlung mit 6 g 33⅓ proc. wässrigem Äthylamin (etwas mehr wie 2 Mol.) 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Dann destilliert man den Alkohol ab, digeriert den Rückstand in der Wärme mit verdünnter Salzsäure und filtriert nach dem Erkalten vom Ungelösten ab. Das Filtrat wird mit Sodalösung alkalisch gemacht und die flockig ausgefallene Base ausgeäthert. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt der Ester zunächst ölig zurück, erstarrt aber nach einiger Zeit. Er ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Essigäther und Aceton, unlöslich in Wasser, schmilzt bei 68—69°, erweicht jedoch schon bei 60°.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt der Ester ein salzsaures Salz, das in Wasser, Alkohol und Methylalkohol spielend löslich, unlöslich in Äther, Essigäther und Aceton ist, und aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Aceton in feinen, weissen Nädelchen vom F.P. 193—194° krystallisiert. Die wässrige Lösung reagiert neutral und gibt mit salpetriger Säure eine Nitrosoverbindung.

0,2171 g Substanz gaben bei 12,5° C. und 724 mm 19,9 ccm N.

$C_{12}H_{17}N_2O_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	10,27	10,48 %

Diäthylglykokoll-m-Amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH\,.\,CO\,.\,CH_2\,.\,N(C_2H_5)_2 & (3)\\ COO\,.\,CH_3 & (1)\end{cases}$$

3 g Chloracetylverbindung werden in 40 g abs. Alkohol gelöst und mit 2 g = 2 Mol. Diäthylamin 2 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt, wobei sich der Diäthylglykokoll-m-Amidobenzoësäuremethylester bildet, welcher ein farbloses, nicht krystallisationsfähiges Öl darstellt und wie die entsprechende Verbindung der Anthranilsäurereihe isoliert wurde.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, welches in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Äther unlöslich ist und aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in feinen, weissen schüsselförmig aggregierten Nädelchen erhalten wird vom F. P. 177°. Die wässrige Lösung reagiert neutral.

0,1682 g Substanz gaben 0,3434 g CO_2 und 0,1105 g H_2O.

$C_{14}H_{21}N_2O_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
C	55,90	55,67 %
H	6,98	7,29 %

p-Amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH_2 & (4)\\ COO\,.\,CH_3 & (1)\end{cases}$$

40 g p-Amidobenzoësäure werden in 400 g Methylalkohol gelöst und trockene Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet, wobei Feuchtigkeit möglichst ausgeschlossen werden soll. Hierauf wird noch 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten entsteht ein dicker Niederschlag von dünnen Krystallplättchen des salzsauren Esters, der abgesaugt und auf Thon gebracht wird. Der salzsaure Ester wird in nicht zu wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Soda alkalisch gemacht. Der Ester fällt als braunrotes Pulver aus, das abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Thon gebracht wird. Der Ester ist unlöslich in Wasser, spielend löslich in Methylalkohol, abs. Alkohol und Äther. Löst man ihn in möglichst wenig Methylalkohol und setzt heisses Wasser zu, so krystallisiert er aus der Lösung beim Erkalten in schönen, dünnen, glimmerglänzenden Blättchen vom F. P. 112°.

0,2910 g Substanz gaben bei 14° und 710 mm 19,2 ccm N.

$C_8H_9NO_2$	Berechnet:	Gefunden:
N	9,27	9,60 %

Chloracetyl-p-Amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2Cl & (4)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

25 g Amidoester werden in 150 g Benzol gelöst und mit 19 g Chloracetylchlorid (etwas mehr als die berechnete molukulare Menge) auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt, bis keine Salzsäureentwicklung mehr stattfindet. Hiebei löst sich der anfangs entstandene klumpige Brei, es scheidet sich aber dafür bereits in der Wärme ein Teil der schwer löslichen Chloracetylverbindung ab. Das Reaktionsgemisch giesst man in ein Becherglas, lässt die Verbindung vollends auskrystallisieren, saugt ab und bringt sie auf Thon. Ausbeute beinahe theoretisch. Die Chloracetylverbindung krystallisiert aus abs. Alkohol in derben, weissen Krystallen vom F.P. 138°.

0,3033 g Substanz gaben bei 11,5° und 710 mm 17,5 ccm N.

$C_{10}H_{10}NO_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	6,15	6,40 %

Methylglykokoll-p-Amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2.NH.CH_3 & (4)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

5 g Chloracetylverbindung werden in 40 g abs. Alkohol gelöst und in einer Druckflasche drei Stunden lang mit 6,3 g 33⅓ proc. wässrigem Methylamin (3 Mol.) im Wasserbade erhitzt. Hierauf wird der Alkohol und überschüssiges Methylamin abgedunstet und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure digeriert. Es bleiben nur minimale Mengen ungelöst, von denen abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit Kaliumcarbonat stark alkalisch gemacht und die flockig ausgefallene Base mit Chloroform aufgenommen. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels bleibt die Verbindung als braunes, basisch riechendes Öl zurück, welches zu einem strahligen Krystallkuchen erstarrt. Die Base ist unlöslich in Wasser und Ather, leicht löslich in Alkohol und Chloroform, löslich in Aceton und Essigäther und krystallisiert aus Essigäther in feinen weissen Nädelchen vom F.P. 108—109°.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, welches aus abs. Alkohol in feinen, weissen, sternförmig aggregierten Nädelchen vom F.P. 225 — 226° krystallisiert. Das Salz ist leicht löslich in Wasser, die Lösung reagiert neutral und gibt mit salpetriger Säure eine Nitrosoverbindung.

0,1724 g Substanz gaben bei 11° und 710 mm 17,0 ccm N.

$C_{11}H_{15}N_2O_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	10,83	11,02 %

Äthylglykokoll-p-Amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2.NH.C_2H_5 & (4)\\ COO.CH_3 & (1)\end{cases}$$

Die Verbindung wird genau wie die vorhergehende dargestellt. (5 g Chloracetylverbindung, 40 g abs. Alkohol und 9 g 33⅓ proc. wässriges Äthylamin = 3 Mol.) Die flockig ausgefallene Base wird über Glaswolle scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Thon getrocknet. Die Base ist leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser und Äther und krystallisiert aus verdünntem Sprit in glimmerglänzenden Blättchen vom F. P. 101—102°.

0,2461 g Substanz gaben bei 11,5° und 708 mm 26,1 ccm N.

$C_{12}H_{16}N_2O_3$	Berechnet:	Gefunden:
N	11,86	11,90 %

Das salzsaure Salz der Base ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und krystallisiert aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in weissen, sternförmig aggregierten Nädelchen vom F. P. 218°. Die wässrige Lösung reagiert neutral und gibt mit salpetriger Säure eine Nitrosoverbindung.

Diäthylglykokoll-p-Amidobenzoësäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH.CO.CH_2.N(C_2H_5)_2 & (4)\\ COOCH_3 & (1)\end{cases}$$

10 g Chloracetylverbindung werden in 100 g abs. Alkohol gelöst und die Lösung mit 10 g Diäthylamin (3 Mol.) 3 Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wird der Alkohol und das überschüssige Diäthylamin abgedunstet, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Kaliumkarbonat alkalisch gemacht. Die ölig ausgefallene Base wird mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Die Base bleibt als braunes Öl zurück, das nach mehrtägigem Stehen zu einem strahligen, faserigen Krystallkuchen erstarrt. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Äther

und krystallisiert aus verdünntem Alkohol in langen Nadeln vom F.P. 59—60°.

Salze: Besondere Schwierigkeit verursachte die Darstellung der überaus hygroskopischen Salze. Weder mit alkoholischer Salzsäure, noch mit conc. Bromwasserstoff, noch mit andern Säuren konnten anfangs solche erhalten werden, bis es schliesslich auf folgende Weise gelang:

Die Base wurde in wasserfreiem Äther gelöst und unter Eiskühlung absolut trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Das Salz fällt als weisses, krystallinisches Pulver aus, das rasch scharf abgesaugt, mit etwas wasserfreiem Äther gewaschen und auf Thon getrocknet wird. Das Salz ist spielend löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, fast unlöslich in Essigäther und Aceton und krystallisiert aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in strahligen, schüsselförmigen Aggregaten und warzenförmigen Gebilden vom F. P. 170,5°.

0,1942 g Substanz gaben 0,3477 g CO_2 und 0,1112 g H_2O.

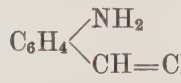
$C_{14}H_{21}N_2O_3Br$	Berechnet:	Gefunden:
C	48,69	48,81 %
H	6,08	6,33 %

Das salzsaure Salz wird ebenso dargestellt und krystallisiert aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in warzenförmig aggregierten Nädelchen vom F.P. 186—187°.

0,1926 g Substanz gaben bei 14° C. und 716 mm 15,9 ccm N.

$C_{14}H_{21}N_2O_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	9,31	9,14 %

p-Amidozimmtsäuremethylester.



Der p-Amidozimmtsäuremethylester wurde nach zwei Methoden dargestellt: durch Esterifizieren der p-Amidozimmtsäure und durch Reduktion des p-Nitrozimmtsäuremethylesters. Letztere verläuft glatt nach dem im theoretischen Teil erwähnten Verfahren vermittelst $SnCl_2$, HCl-Eisessiglösung.

I. 15 g p-Amidozimmtsäure werden mit 175 g Methylalkohol übergossen und trockene Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet.

Zuerst löst sich die Säure, nach und nach scheidet sich aber trotz starker Erwärmung immer mehr des salzsauren Esters ab. Man erhitzt dann noch zwei Stunden unter Rückfluss und lässt erkalten. Der salzsaure Ester krystallisiert aus der Lösung in schönen, hellbraunen Nadeln, die abgesaugt und auf Thon gebracht werden. Das Salz ist löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und Methylalkohol und zersetzt sich bei ca. 215°.

Der salzsaure Ester wird in möglichst wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Soda alkalisch gemacht. Der freie Ester scheidet sich hiebei als strohgelber, dicker, amorpher Niederschlag ab, den man absaugt und auf Thon trocknet. Ausbeute 17 g. Der Ester ist fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther und löslich in Benzol, aus welchem er in prismatischen, goldbraunen Nadeln vom F.P. 128—129° erhalten wird.

II. Wird der Nitroester in das Doppelte der berechneten Menge $SnCl_2$, HCl - Eisessiglösung eingetragen und auf dem Wasserbade schwach erwärmt, so geht alles in Lösung. Nach einiger Zeit fällt das in Eisessig schwer lösliche Sn-Doppelsalz des Amidoesters aus, welches abfiltriert, mit Äther gewaschen und dann in verdünnte Natronlauge eingetragen wird. Der freie Amidoester wird ausgeäthert, der Atherextrakt getrocknet und der Äther hierauf abdestilliert. Der Amidoester bleibt in schönen, gelben, feinen Krystallnädelchen zurück, die auf Thon gebracht werden. F.P. 128—129°.

0,2337 g Substanz gaben bei 14° C. und 722 mm 17,1 ccm N.

$C_{10}H_{11}NO_2$	Berechnet:	Gefunden:
N	7,90	8,17 %

Chloracetyl-p-Amidozimmtsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases} NH.CO.CH_2Cl & (4) \\ CH{=}CH.COO.CH_3 & (1) \end{cases}$$

14 g Amidoester werden in 100 g Benzol gelöst und mit 9 g Chloracetylchlorid einige Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt, bis keine Salzsäureentwicklung mehr stattfindet. Beim Erkalten scheidet sich die Chloracetylverbindung ab, die abgesaugt und auf Thon gebracht wird. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Äther, löslich in abs. Alkohol, aus dem sie in groben, glänzenden, hellbraunen Nadeln und Blättchen krystallisiert, die bei 155—156° schmelzen.

0,3130 g Substanz gaben 0,6529 g CO_2 und 0,1358 g H_2O.
0,2786 g „ „ bei 13,5° und 724 mm 14,5 ccm N.

$C_{12}H_{12}NO_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
C	56,80	56,86 %
H	4,73	4,79 %
N	5,52	5,83 %

Diäthylglykokoll-p-Amidozimmtsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH\,.\,CO\,.\,CH_2\,.\,N(C_2H_5)_2 & (4)\\ CH{=}CH\,.\,COO\,.\,CH_3 & (1)\end{cases}$$

10 g Chloracetylverbindung werden in 100 g abs. Alkohol gelöst und mit 8,5 g = 3 Mol. Diäthylamin 3 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Hierauf dunstet man den Alkohol und das überschüssige Diäthylamin auf dem Wasserbade ab, macht mit Soda alkalisch und äthert die Base aus, welche nach dem Verdunsten des Äthers als schwach gelbes, zähes geruchloses Öl zurückbleibt, das auch nach längerem Stehen im Exsiccator nicht fest wird.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, das leicht löslich ist in Wasser, Alkohol und Aceton, unlöslich in Äther und Essigäther. Aus alkoholischer Lösung krystallisiert es auf Zusatz von Äther in warzenförmig aggregierten Nädelchen vom F.P. 188—189°. Die wässrige Lösung reagiert neutral.

0,2678 g Substanz gaben 0,5758 g CO_2 und 0,1782 g H_2O.

$C_{16}H_{23}N_2O_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
C	58,80	58,62 %
H	7,04	7,34 %

Chloracetyl-m-Amidozimmtsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH\,.\,CO\,.\,CH_2Cl. & (3)\\ CH{=}CH\,.\,COO\,.\,CH_3 & (1)\end{cases}$$

Die Chloracetylverbindung des m-Amidozimmtsäuremethylester wird ebenso wie die des p-Amidozimmtsäureesters dargestellt. Sie ist löslich in Benzol und Alkohol, unlöslich in Wasser und krystallisiert aus Sprit in feinen Nädelchen vom F.P. 122°.

0,2033 g Substanz gaben bei 14° und 715 mm 10,2 ccm N.

$C_{12}H_{12}NO_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	5,52	5,54 %

Diäthylglykokoll-m-Amidozimmtsäuremethylester.

$$C_6H_4\begin{cases}NH\,.\,CO\,.\,CH_2\,.\,N(C_2H_5)_2 & (3)\\ CH{=}CH\,.\,COO\,.\,CH_3 & (1)\end{cases}$$

Die Darstellung ist genau wie bei der entsprechenden p-Amidozimmtsäureester-Verbindung.

Das salzsaure Salz ist leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol und unlöslich in Äther und krystallisiert aus Alkohol auf Zusatz von Äther in feinen, sternförmig aggregierten Nädelchen vom F.P. 165°. Die wässrige Lösung reagiert neutral.

0,1862 g Substanz gaben 0,4002 g CO_2 und 0,1210 g H_2O.

$C_{16}H_{23}N_2O_3Cl$.	Berechnet:	Gefunden:
C	58,80	58,59 %
H	7,04	7,19 %

Chloracetyl-p-amido-m-oxy-benzoësäuremethylester.
(Chloracetyl-Orthoform.)

$$C_6H_3\begin{cases}NH\,.\,CO\,.\,CH_2Cl & (4)\\ OH & (3)\\ COO\,.\,CH_3 & (1)\end{cases}$$

40 g Orthoform werden in 350 g Benzol suspendiert und mit 27,5 g Chloracetylchlorid (etwas mehr als der berechneten molekularen Menge) auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt, bis keine HCl-Entwicklung mehr stattfindet (ungefähr 8 Stunden). Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und auf Thon gebracht. Man erhält so 47 g an Rohprodukt. Die Chloracetylverbindung ist unlöslich in Wasser und Benzol, löslich in Alkohol, aus welchen sie in feinen, filzigen, schneeweissen Nadeln vom F.P. 187—188° erhalten wird, die sich an der Luft schwach rosa färben.

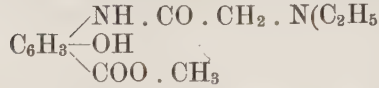
0,2724 g Substanz gaben bei 13° C. und 726 mm 14,0 ccm N.

$C_{10}H_{10}NO_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	5,74	5,79 %

Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetyl-Orthoform.

Bei der Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetyl-Orthoform entstehen zwei Verbindungen nebeneinander: das in Säuren lösliche, in Alkali unlösliche Diäthylglykokoll-Orthoform und ein in Säuren und Alkali unlöslicher Neutralkörper. Die Ausbeute an ersterem ist sehr schlecht, kann jedoch unter strenger Einhaltung folgender Versuchsbedingungen bis zu ca. 25 % gesteigert werden.

Diäthylglykokoll-Orthoform.



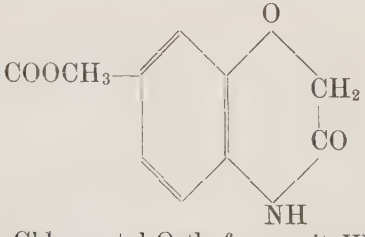
7,5 g Chloracetyl-Orthoform werden mit 25 ccm Pyridin durch allmählichen Zusatz zu einem feinen Brei angerieben und unter Kühlung 2,2 g = 1 Mol. Diäthylamin zugegeben. Die möglichst gut zerriebene Masse lässt man noch einige Zeit in der Kältemischung stehen und nimmt sie dann heraus. Das Gemisch löst sich anfangs unter Temperatursteigerung beinahe vollständig auf, erstarrt aber bald wieder zu einem Brei feiner Nadeln. Man lässt noch ungefähr 12 Stunden stehen, verdünnt mit viel Wasser und macht unter Kühlung mit Salzsäure sauer. Es bleiben ca. 2,5 g ungelöster Neutralkörper zurück, von dem abfiltriert wird. Das stark verdünnte Filtrat macht man mit Soda alkalisch, wobei sich ca. 2,3 g des basischen Esters in feinen, flockigen Nadeln abscheiden. Die Verbindung ist leicht löslich in Äther, Aceton und Alkohol, unlöslich in Wasser und krystallisiert aus verdünntem Alkohol in feinen, weissen Blättchen vom F.P. 157—158°.

0,2439 g Substanz gaben 0,5344 g CO_2 und 0,1618 g H_2O.

$C_{14}H_{20}N_2O_4$	Berechnet:	Gefunden:
C	60,00	59,76 %
H	7,14	7,36 %

Das salzsaure Salz der Base stellt man dar, indem man sie in der Wärme in alkohol. Salzsäure löst und über Ätzkali-Schwefelsäure auskrystallisieren lässt. Das Salz ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Aceton, aus welchem es in feinen, sternförmig gruppierten Nadeln vom F.P. 95—96° auskrystallisiert. Die wässrige Lösung des Salzes reagiert neutral und gibt mit Eisenchlorid eine violette Färbung.

2-Keto-Phenmorpholin-5-Carbonsäuremethylester.



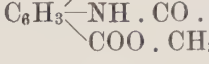
Wenn man Chloracetyl-Orthoform mit Wasser überschichtet und durch Digerieren mit Natronlauge in Lösung bringt, oder die Chlor-

acetylverbindung in Sprit löst und mit Soda etwas anwärmt, so fallen nach kurzer Zeit feine, filzige Nadeln aus, die identisch sind mit denen, die bei der Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetyl-Orthoform entstanden sind. Letztere reinigt man von unveränderter Chloracetylverbindung durch wiederholte Extraktion mit abs. Alkohol. Die Verbindung, der 2-Keto-Phenmorpholin-5-carbonsäuremethylester, ist in Säuren unlöslich, ebenso in Alkali in der Kälte. Sie ist sehr schwer löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Essigäther, Chloroform, unlöslich in Benzol, Äther und Ligroin, leichter löslich in Eisessig, aus welchem sie in feinen, weissen, filzigen Nadeln vom F.P. 253° erhalten wird.

0,2676 g Substanz gaben 0,5694 g CO_2 und 0,1096 g H_2O.
0,2200 g „ „ bei 12,5° C. und 726 mm 13,6 ccm N.

$C_{10}H_9NO_4$	Berechnet:	Gefunden:
C	57,97	58,03 %
H	4,34	4,54 %
N	6,76	6,98 %

Chloracetyl-m-Amido-p-Oxy-benzoësäuremethylester.
(Chloracetyl-Orthoform-Neu.)



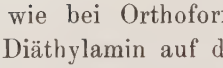
25 g Orthoform-Neu werden in 175 g Benzol suspendiert und mit 17 g Chloracetylchlorid (etwas mehr als der berechneten molekularen Menge) auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt bis keine HCl-Entwicklung mehr stattfindet (8—10 Stunden). Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und auf Thon getrocknet. Ausbeute an Rohprodukt 35 g. Die Chloracetylverbindung ist unlöslich in Wasser und löslich in abs. Alkohol, aus welchem sie in feinen Nädelchen vom F.P. 191—192° erhalten wird.

0,2905 g Substanz gaben bei 14,5° und 726 mm 15,4 ccm N.

$C_{10}H_{10}NO_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	5,74	5,93 %

Diäthylglykokoll-m-Amido-p-Oxybenzoësäuremethylester.

(Diäthylglykokoll-Orthoform-Neu.)



(4)
(3)
(1).

Ebenso wie bei Orthoform entstehen auch hier bei der Einwirkung von Diäthylamin auf die Chloracetylverbindung zwei Körper nebeneinander. Um eine möglichst grosse Ausbeute an Diäthylglykokollverbindung zu bekommen, verfährt man am besten folgendermassen:

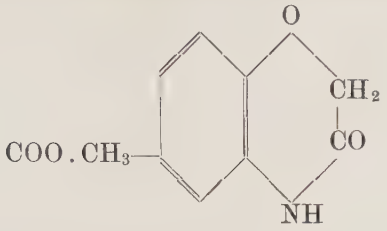
In einem dickwandigen Reagenzglas werden 6 g feingepulverte Chloracetylverbindung unter Eiskühlung in kleinen Portionen zu 5 g Diäthylamin eingetragen, dann noch 1 g Diäthylamin zugegeben und das Ganze zu einem möglichst gleichmässigen Brei verrieben. Man lässt 12 Stunden stehen, digeriert dann mit Wasser und verdünnter Salzsäure und filtriert vom ungelösten Neutralkörper ab, von dem durchschnittlich 2 g entstehen. Das verdünnte Filtrat macht man mit Soda alkalisch, wobei die Base feinkrystallinisch ausfällt. Man erhält so bis zu 4 g Base. Die Verbindung ist fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther, löslich in Aceton, aus dem sie in feinen, prismatischen, glimmerglänzenden Blättchen auskrystallisiert. F.P. 174,5°.

0,1902 g Substanz gaben 0,4178 g CO_2 und 0,1263 g H_2O.

$C_{14}H_{20}N_2O_4$	Berechnet:	Gefunden:
C	60,00	59,90 %
H	7,14	7,37 %

Salzsaures Salz: Löst man die Base auf dem Wasserbade in alkohol. Salzsäure und überlässt die Lösung der freiwilligen Verdunstung über Atzkali und Schwefelsäure, so erhält man das Salz in schönen Krystallen, die spielend löslich sind in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und Aceton. Aus alkoholischer Lösung erhält man auf Zusatz von Äther lange, feine, zerbrechliche Nadeln, die jedoch sehr hygroskopisch sind und deshalb gewöhnlich zwischen 60 und 80° erweichen, dann wieder erstarren und erst wieder bei 162° schmelzen. Die wässrige Lösung reagiert neutral und gibt mit Eisenchlorid eine violette Färbung.

2-Keto-Phenmorpholin-6-carbonsäuremethylester.

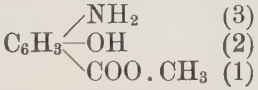


Die Darstellung der Verbindung aus Chloracetyl-Orthoform-Neu und ihre Eigenschaften sind genau wie bei der entsprechenden aus Orthoform entstandenen Verbindung. Die Substanz ist sehr schwer löslich in allen Lösungsmitteln und krystallisiert am besten aus viel Methylalkohol in feinen, filzigen Nadeln vom F.P. 193—194°.

0,2476 g Substanz gaben 0,5246 g CO_2 und 0,0904 g H_2O.
0,2431 g Substanz gaben bei 12,5° und 716 mm 15,2 ccm N.

$C_{10}H_9NO_4$	Berechnet:	Gefunden:
C	57,97	57,78 %
H	4,34	4,05 %
N	6,76	6,99 %

o-Amidosalicylsäuremethylester.



Da die Reduktion der o-Nitrosalicylsäure nach Hübner[1]) mit Zinn und Salzsäure, welche auch Pfyl[2]) angewandt hat, sehr schlechte Ausbeuten lieferte, wurde versucht, die Nitrosäure zunächst zu esterifizieren, um dann den Nitroester zu reduzieren. Da es aber nicht gelang, den Nitroester darzustellen, wurde die Nitrosäure zunächst nach einem anderen, neuen Verfahren reduziert, welches beinahe quantitative Ausbeute lieferte, und dann die Amidosäure esterifiziert.

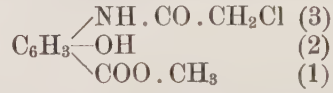
40 g Nitrosäure werden in etwas mehr als der berechneten Menge $SnCl_2$-HCl-Eisessiglösung, welche nach der Vorschrift von Pfyl[3]) bereitet wurde, bei Wasserbadtemperatur gelöst. (Berechnet

---

1) Ann. 195, 18.
2) Inaug.-Diss. München 1898 S. 30.
3) a. a. O. S. 27.

200 g $SnCl_2$, angewandt 225 g.) Beim Erkalten scheidet sich das Sn-Doppelsalz in filzigen Nadeln ab, welche abgesaugt und mit etwas Äther gewaschen werden. Das Sn-Doppelsalz wird in Wasser aufgenommen und bei 70° mit Schwefelwasserstoff entzinnt. Die entzinnte Lösung wird auf dem Wasserbade zum grössten Teile eingedampft und die ausgefallene HCl-Amidosäure abgesaugt und mit etwas Alkohol gewaschen. Die Säure wird hierauf in der zehnfachen Menge Methylalkohol gelöst, die Lösung mit trockener Salzsäure gesättigt und dann noch 24 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Nachdem der Alkohol abdestilliert ist, löst man den Rückstand in wenig Wasser, filtriert von etwaigen Verunreinigungen ab und fällt mit Natriumcarbonat den Ester, welcher mit Äther aufgenommen wird. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt der Ester in schönen, etwas braun gefärbten Krystallnadeln zurück, welche, wie auch Pfyl angibt, bei 90° schmelzen.

Chloracetyl-o-Amidosalicylsäuremethylester.



20 g Amidoester werden in 125 g Benzol gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Chloracetylchlorid auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt, bis keine Salzsäureentwicklung mehr stattfindet (ca. 3 Stunden). Aus der Reaktionslösung scheidet sich nach dem Erkalten die Chloracetylverbindung in schönen, langen Nadeln ab, die abgesaugt und auf Thon gebracht werden. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol und Benzol, löslich in Äther, unlöslich in Wasser und krystallisiert aus Sprit in feinen, filzigen Nädelchen vom F.P. 106°.

0,2204 g Substanz gaben bei 11° C. und 707 mm 11,7 ccm N.

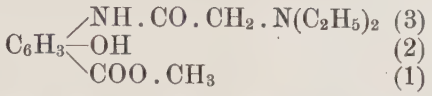
$C_{10}H_{10}NO_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	5,74	5,96 %

Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetyl-o-Amidosalicylsäuremethylester.

Der Chloracetyl-o-Amidosalicylsäuremethylester scheint besondere Neigung zu haben, durch Abspaltung von Salzsäure in ein Phen-

morpholin-Derivat überzugehen. Wenigstens entstand bei allen Versuchen, die Diäthylglykokollverbindung zu bekommen, in überwiegender Menge der 2-Keto-4-Phenmorpholincarbonsäuremethylester. Um den gewünschten Diäthylglykokoll-o-Amidosalicylsäuremethylester zu erhalten, wurde folgender Weg eingeschlagen.

Diäthylglykokoll-o-Amidosalicylsäuremethylester.



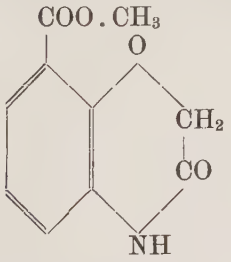
Je 5 g Chloracetylverbindung wurden in 17 ccm Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 1,5 g Diäthylamin = 1 Mol. versetzt. Das Ganze erstarrt dabei nach kurzer Zeit zu einem gelblichen Krystallbrei, der aber bei längerem Stehen wieder in Lösung geht. Nach ungefähr 15 Stunden ist die Lösung mit schönen, derben Krystallen durchsetzt. Man verdünnt mit Wasser und versetzt mit Salzsäure bis zur sauren Reaktion, wobei noch mehr Neutralkörper und unveränderte Chloracetylverbindung ausfallen, und filtriert ab. Ungelöst bleiben ca. 3 g. Das Filtrat wird mit viel Soda alkalisch gemacht, wobei sich die Flüssigkeit zuerst milchig trübt, nach ca. einstündigem Stehen dann die Base in feinen, flockigen Nadeln ausfällt, die abfiltriert und auf Thon gebracht werden. Die Base ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Essigäther, Aceton, Benzol, Ligroin, unlöslich in Wasser und schmilzt bei 41—42°.

Das salzsaure Salz der Base erhält man, indem man sie in alkohol. Salzsäure löst und mit wasserfreiem Äther ausfällt. Das Salz ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Aceton, unlöslich in Äther und krystallisiert aus Aceton in feinen, sternförmig gruppierten Nädelchen, die bei ca. 70° erweichen, bei 75—76° schmelzen und 2 Moleküle Krystallwasser enthalten. Die wässrige Lösung reagiert neutral und gibt mit Eisenchlorid eine violette Färbung.

0,1920 g Substanz gaben 0,3376 g CO_2 und 0,1193 g H_2O.
0,2845 g „ verloren bei 105° 0,0293 g Wasser.

$C_{14}H_{21}N_2O_4Cl$, $2H_2O$.	Berechnet:	Gefunden:
C	47,65	47,91 %
H	7,09	6,90 %
H_2O	10,21	10,29 %

2-Keto-Phenmorpholin-4-Carbonsäuremethylester.

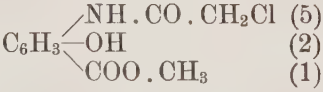


Der Ester wird ebenso gewonnen und hat dieselben Eigenschaften wie seine Isomeren aus Chloracetyl-Orthoform und -Orthoform-Neu. Da er in Benzol unlöslich ist, kann man das oben erhaltene, in Säuren unlösliche Reaktionsprodukt durch Extraktion mit Benzol reinigen, wobei die unveränderte Choracetylverbindung in Lösung geht. Die Verbindung wird am besten aus viel Methylalkohol umkrystallisiert, wobei man sie in derben Krystallnadeln erhält vom F.P. 200—201°.

0,2429 g Substanz gaben 0,5149 g CO_2 und 0,0988 g H_2O.
0,2804 g „ „ bei 14,5° und 716 mm 17,5 ccm N.

$C_{10}H_9NO_4$	Berechnet:	Gefunden:
C	57,97	57,76 %
H	4,34	4,48 %
N	6,76	6,89 %

Chloracetyl-p-Amidosalicylsäuremethylester.

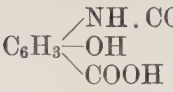


34 g p-Amidosalicylsäuremethylester werden mit 220 g Benzol und 24 g Chloracetylchlorid (etwas mehr als der berechneten molekularen Menge) 2 Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich die Chloracetylverbindung in schwach violett gefärbten Krystallen ab, die abgesaugt und auf Thon gebracht werden. Ausbeute fast theoretisch. Die Verbindung ist löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser und krystallisiert aus abs. Alkohol in derben Krystallen vom F.P. 157°.

0,2911 g Substanz gaben bei 10,5° C. und 707 mm 15,3 ccm N.

$C_{10}H_{10}NO_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	5,74	5,83 %

Chloracetyl-p-Amidosalicylsäure.

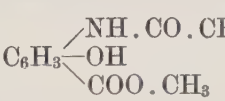


Der fein gepulverte Chloracetyl-p-Amidosalicylsäuremethylester wird mit Sodalösung über freier Flamme unter Umschütteln bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Dann filtriert man von etwaigen Verunreinigungen ab, lässt erkalten, und macht mit Salzsäure sauer, wobei das Verseifungsprodukt als graues, amorphes Pulver ausfällt. Die Säure krystallisiert aus Eisessig in kleinen, warzenförmig gruppierten, grau gefärbten Kryställchen vom F. P. 233—234° u. Zers. und enthält 1 Molekül Krystallwasser, welches sie beim Trocknen bei 105° abgibt. Eisenchlorid gibt eine violette Färbung.

0,2528 g Substanz gaben 0,1437 g AgCl.
0,3568 g Substanz verloren 0,0268 g H_2O.

$C_9H_8NO_4Cl.H_2O$	Berechnet:	Gefunden:
Cl	14,34	14,04 %
H_2O	7,27	7,51 %

Methylglykokoll-p-Amidosalicylsäuremethylester.



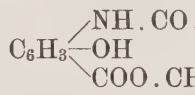
Die Darstellung ist genau wie bei der entsprechenden p-Amidobenzoësäureverbindung. (5 g Chloracetylverbindung, 50 g abs. Alkohol, 4 g Methylamin 1:2.) Die flockig ausgefallene Base wird mit Äther aufgenommen. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt die Base ölig zurück. Die aus analysenreinem Salze dargestellte Base erstarrt nach mehrtägigem Stehen im Exsiccator zu feinen, strahlig aggregierten Nädelchen von milchiger Opalescenz, die leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton etc., unlöslich nur in Wasser sind und schon bei 62° erweichen, aber erst bei 73—74° schmelzen.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, das aus viel abs. Alkohol in feinen, weissen Nädelchen krystallisiert vom F. P. 220° u. Zers. In Wasser ist das Salz leicht löslich, die Lösung reagiert neutral. Salpetrige Säure gibt eine Nitrosoverbindung, Eisenchlorid färbt die Lösung violett.

0,1906 g Substanz gaben bei 10,5° C. und 710 mm 17,8 ccm N.

$C_{11}H_{15}N_2O_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	10,20	10,41 %

Äthylglykokoll-p-Amidosalicylsäuremethylester.



Die Darstellung ist ebenfalls genau wie bei der entsprechenden p-Amidobenzoësäureverbindung (5 g Chloracetylverbindung, 50 g abs. Alkohol, 6 g Äthylamin 1 : 2 = 2 Mol.). Zur Isolierung der Base muss die salzsaure Lösung vollständig mit Kaliumcarbonat gesättigt werden. Die aus reinem Salze dargestellte Base erstarrt nach mehrtägigem Stehen im Exsiccator krystallinisch, ist spielend löslich in abs. Alkohol, Äther, Aceton, Chloroform, Essigäther, Benzol, unlöslich in Wasser und schmilzt bei 58—59°.

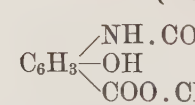
Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, das aus abs. Alkohol in feinen, weissen, seidenglänzenden, filzigen Nadeln vom F. P. 225,5° krystallisiert. In Wasser ist das Salz leicht löslich, die Lösung reagiert neutral, gibt mit salpetriger Säure eine Nitrosoverbindung und wird von Eisenchlorid violett gefärbt.

0,1580 g Substanz gaben bei 10,5° und 708,5 mm 13,6 ccm N.

$C_{12}H_{17}N_2O_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	9,70	9,704 %

Diäthylglykokoll-p-Amidosalicylsäuremethylester.

(Nirvanin.)



45 g Chloracetyl-p-Amidosalicylsäuremethylester werden in 300 g abs. Alkohol gelöst und mit 28 g Diäthylamin (etwas mehr als 2 Mol.) 2 Stunden lang auf dem Wasserbade unter guter Rückflusskühlung erhitzt. Hierauf dunstet man den Alkohol ab, zum Schlusse in einer Schale auf dem Wasserbade, wobei der grösste Teil des überschüssigen Amins weggeht. Man verdünnt mit Wasser, macht mit Sodalösung alkalisch und nimmt die abgeschiedene Base mit Äther

auf. Die ätherische Lösung wäscht man mit viel Wasser, trocknet mit entwässertem Natriumsulfat und dunstet den Äther ab, wobei die Base als rotbraunes Öl zurückbleibt. In reinem Zustande, dargestellt aus ihrem salzsauren Salze, ist die Base farblos und kann auch nach längerem Stehen im Exsiccator nicht zum Erstarren gebracht werden.

Salze des Diäthylglykokoll-p-amidosalicylsäuremethylesters.

Salzsaures Nirvanin: Digeriert man die Base mit alkoholischer Salzsäure, so erstarrt die Lösung momentan zu einem dicken Brei feiner Nadeln des salzsauren Salzes. Das Salz ist leicht löslich in Wasser und krystallisiert aus abs. Alkohol in feinen weissen Nadeln vom F. P. 185° u. Zers. Die wässrige Lösung reagiert neutral und gibt mit Eisenchlorid eine schöne violette Färbung.

0,2488 g Substanz gaben 0,4870 g CO_2 und 0,1544 g H_2O.

$C_{14}H_{21}N_2O_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
C	53,08	53,05 %
H	6,63	6,87 %

Golddoppelsatz des Nirvanins: Die schwach salzsaure Nirvaninlösung gibt mit Goldchlorid einen goldgelben, flockigen Niederschlag, der in Alkohol leicht löslich, in salzsaurem Wasser in der Wärme schwer löslich, in der Kälte unlöslich ist. Aus Sprit krystallisiert das Salz in schönen, orangegelben, prismatischen Nadeln vom F. P. 170—171° u. Zers., die 1 Molekül Krystallwasser enthalten.

0,2289 g Substanz gaben 0,0712 g Au.
0,2051 g „ verloren bei 105° 0,0061 g H_2O.

$C_{14}H_{21}N_2O_4Cl \cdot AuCl_3 \cdot H_2O$	Berechnet:	Gefunden:
Au	30,89	31,10 %
H_2O	2,82	2,97 %

Platindoppelsalz des Nirvanins: Die salzsaure Lösung des Nirvanins gibt mit Platinchlorid einen lachsfarbenen, pulverigen Niederschlag. Das Salz, welches in Wasser, auch in der Wärme fast unlöslich ist, und ebenfalls in Alkohol unlöslich ist und nicht umkrystallisiert werden konnte, enthält 1 Molekül Krystallwasser, welches es bei 105° abgibt, und zersetzt sich bei ca. 210°.

0,2604 g Substanz verloren 0,0048 g H_2O und gaben 0,0519 g Pt.

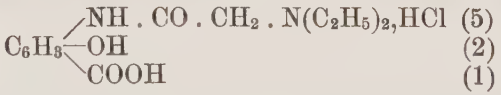
$(C_{14}H_{21}N_2O_4Cl)_2 . PtCl_4 . H_2O$	Berechnet:	Gefunden:
Pt	19,73	19,93 %
H_2O	1,82	1,84 %

Quecksilberdoppelsalz des Nirvanins: Mit Quecksilberchlorid gibt die wässrige Lösung des salzsauren Nirvanins einen weissen, krystallinischen Niederschlag. Die Verbindung ist in Wasser und Alkohol schwer löslich und krystallisiert aus Sprit in feinen Nädelchen vom F. P. 150—151°, welche 1 Molekül Krystallwasser enthalten, das sie bei 105° unter teilweiser Zersetzung verlieren.

0,4021 g Substanz gaben 0,1528 g HgS.
0,3472 g „ verloren 0,0120 g H_2O.
0,2332 g „ „ 0,0077 g „

$C_{14}H_{21}N_2O_4Cl . HgCl_2 . H_2O$	Berechnet:	Gefunden:
Hg	33,03	32,75 %
H_2O	2,97	3,45, 3,30 %

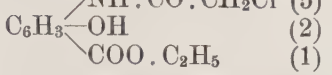
Salzsaure Diäthylglykokoll-p-Amidosalicylsäure.



Salzsaures Nirvanin wird mit verdünnter Sodalösung über freier Flamme so lange erhitzt, bis sich alles gelöst hat, wobei die Flüssigkeit eine blutrote Färbung annimmt. Nach dem Erkalten säuert man mit Salzsäure schwach an, wobei die rothe Farbe in eine gelbbraune übergeht, und dunstet die Flüssigkeit ein. Den Rückstand extrahiert man mit abs. Alkohol, welcher hierauf wieder abdestilliert wird. Die zurückbleibende Krystallmasse wird aus Methylalkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, abgesaugt und mit Essigäther gewaschen. Man erhält so weisse Krystalle vom F. P. 191° unter Zers. Die salzsaure Säure ist in Wasser und Alkohol leicht löslich und gibt mit Eisenchlorid eine violette Färbung.

Durch Esterifizierung mit 3 proc. methylalkoholischer Salzsäure geht die Verbindung in Nirvanin über.

Chloracetyl-p-Amidosalicylsäureäthylester.

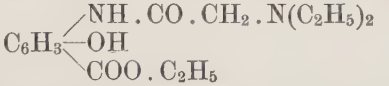


15 g p-Amidosalicylsäureäthylester werden wie gewöhnlich in Benzol gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Chloracetylchlorid 2 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich die Chloracetylverbindung in filzigen Nadeln ab. Die Verbindung ist leicht löslich in Benzol, Alkohol und Chloroform, sehr schwer löslich in Wasser und unlöslich in Äther. Aus Sprit krystallisiert sie in feinen, weissen Nädelchen vom F. P. 131,5°.

0,2813 g Substanz gaben bei 14° und 722 mm 14,4 ccm N.

$C_{11}H_{12}NO_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
N	5,43	5,71 %

Diäthylglykokoll-p-Amidosalicylsäureäthylester.



Die Darstellung ist vollständig analog der des Methylesters. Die Base ist ebenfalls ein farbloses Öl, das nicht krystallisiert.

Mit alkoholischer Salzsäure gibt die Base ein salzsaures Salz, das in Wasser leicht löslich ist und aus abs. Alkohol in feinen Krystallnadeln vom F. P. 198,5° erhalten wird. Die wässrige Lösung reagiert neutral und gibt mit Eisenchlorid eine schöne violette Färbung.

0,1848 g Substanz gaben 0,3700 g CO_2 und 0,1201 g H_2O.

$C_{15}H_{23}N_2O_4Cl$	Berechnet:	Gefunden:
C	54,46	54,59 %
H	6,95	7,19 %

Diäthylglykokolläthylester.

$N(C_2H_5)_2 . CH_2 . COO . C_2H_5$.

Kraut[1]) stellte den Diäthylglykokollester aus Glycinsilber und Athyljodid dar. Bequemer ist folgende Methode:

---

1) Ann. 182, 176.

25 g Chloressigester werden in 100 g abs. Alkohol gelöst und mit 30 g Diäthylamin = 2 Mol. 5 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt. Nachdem man den Alkohol abdestilliert hat verdünnt man mit Wasser und säuert mit Salzsäure an. Hiebei fällt der Chloressigester, welcher nicht in Reaktion getreten, aus und wird durch Ausäthern der Lösung entzogen. Hierauf sättigt man die Lösung vollständig mit Kaliumkarbonat, wobei sich ein gelbes Öl abscheidet, das mit Äther extrahiert wird. Man trocknet die ätherische Lösung mit Kaliumkarbonat und destilliert dann den Äther ab, wobei eine gelbe Flüssigkeit hinterbleibt, die man der fraktionierten Destillation unterwirft. Der Ester, dessen Ausbeute ca. 15 g beträgt, geht bei 174—175° (nicht corr.) als farblose, unangenehm basisch riechende Flüssigkeit über, was mit den Angaben von Kraut übereinstimmt.

Salze des Diäthylglykokollesters: Die Salze des Esters sind sehr stark hygroskopisch und können deshalb nur durch Einleiten von absolut trockener Salzsäure resp. Bromwasserstoff in die Lösung des Esters in wasserfreiem Äther dargestellt werden, wobei sie als weisse, feinkrystallinische Pulver ausfallen.

Das salzsaure Salz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Essigäther, unlöslich in Äther und krystallisiert aus der alkoholischen Lösung auf Zusatz von Äther in feinen, filzigen, sternförmig gruppierten Nadeln, die aber an der Luft sofort zerfliessen.

Das bromwasserstoffsaure Salz ist ebenfalls leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Essigäther, unlöslich in Äther und krystallisiert aus Essigäther in schönen, filzigen, feinen Nadeln vom F.P. 95—96° unter Gasentwicklung.

Anhang.

Untersuchungen über das Anhydroecgonin.

Theoretischer Teil.

Von den Reaktionen des Dibromanhydroecgonins ist bis jetzt nur die von Einhorn und Eichengrün[1]) aufgefundene Dihydrobenzaldehydreaktion eingehender studiert worden. Herr Prof. A. Einhorn betraute mich daher mit der Aufgabe, die Reaktionen des Dibromanhydroecgonins genauer zu untersuchen und zwar nach zwei Richtungen hin, die beide Aussicht auf Erfolg zu bieten schienen.

Das eine war die Darstellung des Dibromanhydroecgoninäthylesterjodmethylats, mit welchem dann Spaltungsversuche angestellt werden sollten.

Leider mussten die diesbezüglichen Untersuchungen abgebrochen werden, weil es nicht gelingen wollte, genügende Mengen des zu den Spaltungsversuchen notwendigen Materiales darzustellen. Ich muss mich daher darauf beschränken, einige erhaltene Zwischenverbindungen und Derivate zu beschreiben und die eben erwähnten Darstellungsversuche kurz zu skizzieren.

Der andere Teil der Arbeit war dem Studium der Einwirkung von Wasser sowohl auf das von Einhorn und Eichengrün[1]) und von Konek de Norwall[2]) erhaltene Bromecgonin-β-lacton, als auch auf das Dibromid selbst gewidmet.

---

1) Ber. XXIII, 2870.

2) Inaug.-Diss. München 1892.

Die Konstitution der hiebei erhaltenen Verbindungen konnte nicht mit Bestimmtheit ermittelt werden. Aller Wahrscheinlickeit nach lag zwar das Bromecgonin resp. dessen HBr-Salz vor, aber es gelang weder der Nachweis der Hydroxylgruppe durch Benzoylierung, noch der der Carboxylgruppe durch Esterifizierung.

Zahlreiche andere Versuche der verschiedensten Art waren ebensowenig von Erfolg begleitet und ich sah mich deshalb genötigt, auch diesen Teil der Arbeit aufzugeben.

Experimenteller Teil.

Dibromanhydroecgoninäthylester:

$C_9H_{12}NO_2Br_2 . C_2H_5.$

Schon die Darstellung des Dibromanhydroecgoninäthylesters bot experimentelle Schwierigkeiten, da die bekannten Esterifizierungs- resp. Isolierungsmethoden versagten. Schliesslich wurde mit guter Ausbeute die folgende Methode angewandt.

40 g bromwasserstoffsaures Dibromanhydroecgonin werden mit 200 ccm abs. Alkohols und 25 ccm conc. Schwefelsäure 4 Stunden lang unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Leitet man hierauf in das heisse Reactionsgemisch trockene Salzsäure ein, so fällt der salzsaure Ester in schönen, weissen Krystallen aus. Man lässt erkalten, saugt ab und bringt ihn auf Thon. Man erhält auf diese Weise etwa 25 g salzsauren Esters, was einer Ausbeute an Ester von ungefähr 65 % entspricht. Der salzsaure Ester ist löslich in Wasser, Alkohol und Methylalkohol, unlöslich in Äther und Chloroform und krystallisiert aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in feinen, weissen sternförmig gruppierten Nädelchen vom F. P. 185° unter Zers.

Der salzsaure Ester wird in möglichst wenig Wasser gelöst und die Lösung unter Kühlung mit Eiswasser mit festem Kaliumkarbonat gesättigt. Hiebei scheidet sich der Ester als dicker Brei von feinen Krystallnadeln ab, die abgesaugt und auf Thon gebracht werden. Der Ester schmilzt bei 112° unter Zers., ist löslich nur in Wasser, Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol, unlöslich in Äther, Chloroform, Essigäther, Aceton, Benzol und Ligroin. Da es jedoch wegen seiner leichten Zersetzlichkeit und der Beimengungen an organischer Substanz nicht

gelang, den Ester umzukrystallisieren, wurde das nachstehend beschriebene bromwasserstoffsaure Salz dargestellt nnd analysiert.

Versetzt man die wässrige Lösung des Esters mit Bromwasserstoffsäure, so fällt das bromwasserstoffsaure Salz aus, welches beim Umkrystallisieren aus Wasser in schönen, weissen Krystallen erhalten wird, die bei 181° unter Zers. schmelzen. Die Verbindung erhält man auch, wenn man bei der oben beschriebenen Darstellung des Esters in das Reactionsgemisch Bromwasserstoff anstatt Salzsäure einleitet.

0,2163 g Substanz gaben 0,2403 g CO_2 und 0,0851 g H_2O.
0,2075 g „ „ 0,2678 g AgBr.

$C_{11}H_{17}NO_2Br_2$, HBr	Berechnet:	Gefunden:
C	30,27	30,29 %
H	4,12	4,36 %
Br	55,04	54,89 %

Jodmethylat des Dibromanhydroecgoninäthylesters.

Von den zahlreichen Versuchen zur Darstellung des Dibromanhydroecgoninäthylesterjodmethylats sei einer hier kurz beschrieben.

5 g Ester wurden in etwa 40 g Amylalkohol gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Jodmethyl versetzt. Zur Neutralisirung des am Ester noch haftenden Alkalis wurde die Flüssigkeit mit einigen Tropfen Eisessig versetzt bis zur schwach sauren Reaction. Nach längerem Stehen setzten sich neben Jodkrystallen in der dunkel gefärbten Lösung noch braune Krystalle ab, die abgesaugt, mit Aceton gewaschen und auf Thon gebracht wurden. Die Substanz war löslich in Wasser, Sprit und Methylalkohol, unlöslich in abs. Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, Essigäther, Benzol, Ligroin und Amylalkohol. Aus Methylalkohol krystallisiert sie auf Zusatz von Ather in schönen Krystalldrusen, bestehend aus feinen, weissen Nädelchen vom F.P. 168° unter Gasentwicklung.

Da jedoch auch bei wiederholter Darstellung nur ganz unbedeutende Mengen erhalten wurden und das Verfahren deshalb zur Darstellung grösserer Mengen Substanz, wie sie zu Spaltungsversuchen notwendig gewesen wären, nicht geeignet schien, wurde die Verbindung nicht weiter untersucht.

Darstellung von salzsaurem Anhydroecgonin.

Da es auf dem eben beschriebenen Wege nicht gelingen wollte, Dibromanhydroecgoninäthylesterjodmethylat darzustellen, sollte weiterhin versucht werden, das Jodmethylat, resp. um Complicationen zu vermeiden, das Brommethylat des Anhydroecgoninmethylesters darzustellen und dieses dann zu bromieren. Hiezu war vor allem die Darstellung reinen Ausgangsmaterials notwendig, das aus schmierigen Rückständen der Cocaïnfabrikation bereitet wurde, die aus einem Gemisch von Ecgonin, Anhydroecgonin und Nebenalkaloiden des Cocaïns bestanden.

Das zuerst auf Thonteller gestrichene und getrocknete schmierige Gemenge wurde in reiner conc. Salzsäure möglichst gelöst und unter Rückflusskühlung auf dem Wasserbade 48 Stunden gekocht und dann filtriert. Die saure Lösung wurde ausgeäthert, bis nichts mehr in den Äther ging und dann mit Soda neutralisiert, wobei eine amorphe Masse unbekannter Natur ausfiel. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Methylalkohol gelöst, wobei die anorganischen Salze zurückblieben. Der Methylalkohol wurde hierauf abdestilliert und der Rückstand mit conc. Salzsäure übergossen und eingedampft. Das Chlorhydrat wurde dann aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. F. P. 240—241°. Der Schmelzpunkt ist identisch mit dem von Einhorn[1]) angegebenen.

Anhydroecgoninmethylester:

$C_9H_{12}NO_2 . CH_3$.

Zur Darstellung des Esters leitet man in 250 g Methylalkohol, in welchem 25 g salzsauren Anhydroecgonins suspendiert sind, unter Rückflusskühlung trockene Salzsäure ein, bis sich alles gelöst hat, wobei starke Erwärmung eintritt. Man kocht die Flüssigkeit nun noch eine Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluss, dunstet hierauf den Alkohol ab und löst den Rückstand in Wasser auf. Nachdem man von einigen Verunreinigungen abfiltriert hat, versetzt man die Flüssigkeit unter Kühlung mit Eiswasser mit festem Kaliumkarbonat bis zur vollständigen Sättigung, wobei der Ester sich als braunes, eigentümlich riechendes Öl abscheidet. Um den Ester von der Kaliumkarbonatlösung zu trennen, löst man ihn in Chloroform unter Zusatz

1) Ber. XX, 1223.

von etwas abs. Alkohol, hebt die Lösung möglichst quantitativ ab und dunstet das Lösungsmittel wieder ab. Der Ester ist löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform + Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform allein. Bei der Destillation im Vacuum zersetzt er sich.

Zur Identifizierung des Esters wurde sein bereits bekanntes, aber auf anderen Wegen erhaltenes Jodmethylat dargestellt.

Jodmethylat des Anhydroecgoninmethylesters:

$C_9H_{12}NO_2(CH_3)_2J.$

Bei längerem Kochen mit Wasser erhielt Einhorn[1]) aus Cocaïnjodmethylat das Jodmethylat des Anhydroecgoninmethylesters. Einhorn und Tahara[2]) haben das Jodmethylat aus der angeblichen Dihydro-p-dimethylbenzylamincarbonsäure dargestellt und angegeben, dass dasselbe in schwachgelb gefärbten, langen Prismen vom F. P. 188° krystallisiere. Einhorn und Willstätter[3]) stellten dann das Jodmethylat des Anhydroecgoninmethylbetaïns wiederholt dar und fanden den Schmelzpunkt des völlig reinen, farblosen und aus Methylalkohol prachtvoll krystallisierenden Jodmethylates constant bei 195 bis 196°.

Denselben Schmelzpunkt hat auch das aus dem Ester direkt mit Jodmethyl dargestellte Jodmethylat. Die alkoholische Lösung des Anhydroecgoninmethylesters wird mit etwas mehr als der berechneten Menge in Äther gelösten Jodmethyls unter Eiskühlung versetzt. Nach längerem Stehen erhält man einen krystallinischen Niederschlag des Jodmethylates, saugt ab, trocknet auf Thon und krystallisiert aus Methylalkohol um.

Brommethylat des Anhydroecgoninmethylesters:

$C_9H_{12}O_2 . N(CH_3)_2Br.$

Die alkoholische Lösung des Anhydroecgoninmethylesters wird unter Eiskühlung mit etwas mehr als der berechneten molekularen Menge Brommethyl versetzt und Äther zugegeben, worauf man unter häufigem Umschütteln 24 Stunden in der Kälte stehen lässt. Nach

1) Ber. XXI, 3042.
2) Ber. XXVI, 326.
3) Ber. XXVII, 2449.

einiger Zeit bereits scheidet sich das Brommethylat in Form von etwas braun gefärbten Krystalldrusen ab, deren Menge bei längerem Stehen noch zunimmt. Die Verbindung ist löslich in Wasser, Alkohol und Eisessig, schwer löslich in Methylalkohol, unlöslich in Äther, Chloroform und Essigäther. Der Schmelzpunkt der aus Methylalkohol + Essigäther umkrystallisierten Substanz liegt bei 193°. Aus Wasser erhält man lange, monokline Prismen vom F. P. 95°. Bei der Analyse wurden Werte erhalten, welche auf Anhydroecgoninmethylesterbrommethylat + 2 Mol. aq. stimmen.

Da jedoch die Ausbeute in keinem Verhältnis zu den angewandten Mengen stand, wurde das Brommethylat zur Erzielung besserer Ausbeute auch aus dem Jodmethylate dargestellt.

Die wässrige Lösung des Jodmethylats schüttelt man mit Bromsilber, bis keine Reaktion auf freies Jod mehr eintritt, filtriert und dampft die wässrige Lösung bis beinahe zum Trocknen ein, den Rest im Exsiccator. Die erhaltene Substanz ist identisch mit dem direkt dargestellten Brommethylat, die Ausbeute etwas besser.

0,2086 g Substanz gaben 0,1246 g AgBr.
0,4205 g Substanz verloren 0,0471 g H_2O.

$C_{11}H_{18}NO_2Br + 2aq.$	Berechnet:	Gefunden:
Br	25,64	25,40 %
H_2O	11,53	11,20 %

Bromierung des Anhydroecgoninmethylesterbrommethylates.

Von den im wesentlichen negativen Bromierungsversuchen seien zwei hier kurz skizziert.

I. 5 g wasserfreies (aus Methylalkohol mehrmals umkrystallisiertes) und vollkommen trockenes Brommethylat wurden mit 2 ccm Brom (= 4 Atomen) und 5 g Eisessig in einem Rundkolben, dessen Hals auf einen langen Rückflusskühler aufgeschliffen, auf dem Wasserbade 4 Stunden lang unter Rückflusskühlung erhitzt. Beim Erkalten erstarrte das Reactionsprodukt zu einem blutroten Krystallkuchen. Beim Stehen an der Luft auf Thon wurde die Substanz orange, der intensive Bromgeruch verschwand auch bei längerem Erhitzen auf dem Wasserbade nicht vollständig. Beim Umkrystallisieren aus schwefliger Säure wurden lange, weisse Nadeln vom F. P. 100° erhalten. Bei einem Aufspaltungsversuche mit Natronlauge wurden Krystalle vom F. P. 41—43° erhalten, doch in so geringer Menge,

dass deren ev. Identität mit einer der bekannten Spaltungssäuren nicht nachgewiesen werden konnte. Der Schmelzpunkt der „β-Säure", von Einhorn und Friedländer[1]) aus Ecgonin dargestellt, liegt bei 55°, der der „δ-Säure", von Einhorn und Tahara[2]) aus Anhydroecgonin bereitet, bei 32°, die „γ-Säure", von Einhorn und Willstätter[3]) gewonnen, ist flüssig.[4])

II. 2,5 g wasserfreies und trockenes Brommethylat wurden mit $^1/_2$ ccm Brom (2 Atome) und $1^1/_2$ ccm Eisessig im Einschmelzrohre drei Stunden lang auf 145° erhitzt. Das dunkelbraun gefärbte Bromierungsprodukt wurde in eine Krystallschale gegossen. Nach dem Verdunsten des Eisessigs blieb eine schmutzigbraune Krystallmasse zurück, die in Methylalkohol gelöst, mit Tierkohle bis zur Entfärbung gekocht und filtriert wurde. Nach dem Verdunsten des Alkohols hinterblieben schöne, weisse, lange Nadeln vom F. P. 108°, löslich in Wasser, Alkohol und Eisessig, unlöslich in Äther, Essigäther und Chloroform.

Da jedoch, wie bereits eingangs erwähnt, auch hier die erhaltenen Mengen trotz wiederholter Versuche nicht einmal zu einer Analyse ausreichten, wurde die Verbindung nicht weiter untersucht und die Versuche mit dem Äthylester fortgesetzt.

Anhydroecgoninäthylester:

$C_9H_{12}NO_2 . C_2H_5$.

Einhorn[5]) stellte den Anhydroecgoninäthylester dar durch Einleiten von Salzsäure in abs. Alkohol, in welchem jodwasserstoffsaures Anhydroecgonin suspendiert war, Einhorn und Willstätter[6]) erhitzten salzsaures Anhydroecgonin mit abs. Alkohol und conc. Schwefelsäure.

---

1) Ber. XXVI, 1482.

2) Ber. XXVI, 324.

3) Ann. 280, 122.

4) Buchner unterscheidet diese Säuren neuerdings als β-, γ- und δ-Cycloheptatriëncarbonsäuren. Die β-Säure stimmt mit der β-Isophenylessigsäure von Buchner und Lingg, die γ-Säure mit der γ-Isophenylessigsäure von Buchner überein. Vgl. Ber. XXXI, 2243.

5) Ber. XX, 1221.

6) Ann. 280, 122.

Die weitaus beste und bequemste Methode zur Darstellung des Esters ist die folgende:

Leitet man in ca. 700 ccm abs. Alkohol, in welchem 50 g salzsaures Anhydroecgonin suspendiert sind, trockene Salzsäure ein, so löst sich das Salz unter Erwärmen auf. Nachdem man ca. drei Stunden eingeleitet hat, kocht man die Flüssigkeit noch eine Stunde unter Rückfluss, dunstet hierauf den Alkohol ab und löst den Rückstand in Wasser auf. Die von einigen Verunreinigungen abfiltrierte Lösung wird mit festem Kaliumcarbonat unter Eiskühlung vollständig gesättigt. Der Anhydroecgoninester, der sich hiebei als eigentümlich riechendes Öl abscheidet, wird durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther extrahiert. Die bis auf etwa $^1/_3$ l eingeengte ätherische Lösung wird dann genau nach den Vorschriften von Einhorn und Willstätter[1]) auf das Anhydroecgoninäthylesterjodmethylat weiterverarbeitet.

Brommethylat des Anhydroecgoninäthylesters:

$C_{10}H_{14}O_2N(CH_3)_2Br$.

Die wässrige Lösung des Anhydroecgoninäthylesterjodmethylates schüttelt man mit Bromsilber, bis keine Reaktion auf freies Jod mehr entsteht, filtriert und dampft das Filtrat bis zur beginnenden Krystallisation auf dem Wasserbade ein, den Rest im Exsiccator. Die erhaltene Substanz ist löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol und Chloroform, schwer löslich in Aceton, unlöslich in Äther, Essigäther, Benzol und Ligroïn. Aus Wasser krystallisiert der Körper in langen, weissen Nadeln vom F. P. 184°, aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in weissen, glänzenden Blättchen, die lichtempfindlich sind und bei 179—180° schmelzen.

0,1964 g Substanz gaben 0,1289 g AgBr.

$C_{12}H_{20}NO_2Br$	Berechnet:	Gefunden:
Br	27,58	27,90 %

Bromierung des Anhydroecgoninäthylesterbrommethylates.

Auch hier sei von den verschiedenen Bromierungsversuchen wenigstens einer erwähnt, bei dem zwar nicht das gewünschte Dibromid, aber doch wenigstens eine krystallisierende und analysierte Verbindung erhalten wurde.

---

1) Ann. 280, 122.

5 g Brommethylat wurden mit 2,75 g Br (= 2 Atome), gelöst in Eisessig, im Einschmelzrohre 2 Stunden lang auf 140° erhitzt. Das Reactionsprodukt, eine braune, die Augen stark zum Thränen reizende schmierige Flüssigkeit, wurde in eine Schale gegossen und der Eisessig abgedunstet. Der Rückstand wurde in Alkohol gelöst, mit Tierkohle gekocht, filtriert und der Alkohol abgedunstet. Es schieden sich schwach braun gefärbte Krystalle ab, löslich in Wasser, Alkohol und Eisessig, unlöslich in Äther, Chloroform und Essigäther. Man krystallisiert aus Alkohol und Essigäther um unter Zusatz von Tierkohle und erhält so sternförmig gruppierte, farblose Krystalle vom F.P. 208°.

Die erhaltene Menge reichte nur zu einer Halogenbestimmung aus, deren Resultat auf Anhydroecgoninbrommethylat schliessen lässt.

0,2113 g Substanz gaben 0,1515 g AgBr.

$C_{10}H_{16}NO_2Br$	Berechnet:	Gefunden:
Br	30,53	30,47%

Darstellung des Bromecgonin-β-Lactons.

Einhorn und Eichengrün[1]) erhielten das Bromecgonin-β-Lacton aus Anhydroecgonindibromid mit conc. Natron oder Ammoniak bei 0°. Konek de Norwall[2]) stellte es dar, indem er es aus einer verdünnten ammoniakalischen Dibromidlösung mit bei 0° gesättigtem Ammoniak fällte. Beide Methoden lieferten jedoch keine genügende Ausbeute. Nach verschiedenen Versuchen erwies sich schliesslich das folgende Verfahren als das beste:

30 g fein gepulvertes Dibromid wurden in kleinen Portionen in 30 ccm Ammoniak vom spez. Gew. 0,97 eingetragen (20 ccm gewöhnl. NH_3 vom spez. Gew. 0,96 + 10 ccm Wasser). Leitet man in die Lösung unter Eiswasserkühlung trockenen Ammoniak ein, so fällt, sobald die Lösung gesättigt ist, der grösste Teil des Lactons momentan aus, der Rest nach einigem Stehen. Man filtriert rasch möglichst scharf ab, bringt auf Thon und entfernt den überschüssigen Ammoniak durch Trocknen über conc. Schwefelsäure. Auf diese Weise erhält man ungefähr 15 g Lacton, also 85% der Theorie. Das Lacton schmilzt bei 150° unter Gasentwicklung und ist genügend rein, um direkt weiter verarbeitet zu werden.

---

1) Ber. XXIII, 1870.

2) Inaug.-Diss. München 1892.

Einwirkung von Wasser auf das Bromecgonin-β-Lacton.

25 g Lacton werden 3 Stunden mit ca. 300 ccm Wasser unter Rückfluss auf freier Flamme gekocht. Unter äusserst heftiger Kohlensäureentwicklung färbt sich die farblose Flüssigkeit dunkelbraun. Man kocht nach 2—3 Min. mit Tierkohle auf und filtriert. Das schön goldgelbe Filtrat wird bis zur Krystallisation eingedampft. Man lässt vollends auskrystallisieren, indem man 24 Stunden stehen lässt, saugt ab und wäscht mit abs. Alkohol nach. Der Körper ist löslich in Wasser, Eisessig, Methylalkohol und viel Sprit, unlöslich in abs. Alkohol, Amylalkohol, Aceton, Äther, Chloroform, Essigäther, Benzol und Ligroin. Aus verdünntem Alkohol erhält man die Verbindung in kleinen Nädelchen, die bei 181—182° unter Gasentwicklung schmelzen. (Einhorn und Eichengrün finden 175°, Konek de Norwall 182°.)

Durch weiteres Kochen mit Wasser wird der Körper nicht verändert. Ebenso wird er beim Sättigen seiner wässrigen Lösung mit Kaliumkarbonat in der Kälte unverändert ausgefällt. In der Wärme dagegen gibt er mit Alkalien Dihydrobenzaldehyd. Durch Schütteln mit Silberoxyd in wässriger Lösung wird beim Eindunsten des Filtrates ein braunes Öl erhalten, von dem jedoch nur festgestellt wurde, dass es auf keinen Fall das eigentlich zu erwartende Dioxyanhydroecgonin ist. Gegen Kaliumpermanganat ist die Verbindung beständig, ebenso gegen Beckmann'sche Mischung.

Die Elementaranalyse und Stickstoffbestimmung ergaben, wie bereits erwähnt, Werte, die auf Bromecgonin stimmen, dagegen waren die für Brom gefundenen Zahlen merkwürdigerweise stets zu hoch. Zum Vergleich seien auch die Einhorn-Eichengrün'schen Analysenzahlen angeführt.

I.	0,2928 g	Substanz gaben	0,1446 g H_2O (CO_2 ging leider verloren).
II.	0,1884 g	„ „	0,0971 g H_2O und 0,2819 g CO_2.
III.	0,1907 g	„ „	bei 6,5° C. und 725 mm 8,8 ccm N.
*)IV.	0,1186 g	„ „	0,1182 g AgBr.
V.	0,2432 g	„ „	0,2452 g AgBr.
VI.	0,2453 g	„ „	0,1872 g AgBr.
VII.	0,2264 g	„ „	0,1708 g AgBr.
VIII.	0,1751 g	„ „	0,1315 g AgBr.

*) Bei Analyse IV und V wurde die Halogenbestimmung nach Carius ausgeführt, bei VI—VIII das Halogen aus wässriger Lösung ausgefällt.

$C_9H_{14}NO_3Br$	Berechnet:	Eichengrün:	Gefunden:
C	40,94	41,17	40,80, (—)
H	5,30	5,43	5,48, 5,62
N	5,30	—	5,46
Br	30,30	—	42,41, 42,76
			32,45, 32,06, 31,92

Salze der durch Kochen des Lactons mit Wasser erhaltenen Verbindung (F.P. 181—182°).

Bromwasserstoffsaures Salz: Digeriert man auf dem Wasserbade eine conc. wässrige Lösung des aus dem Lacton durch Kochen mit Wasser erhaltenen Körpers mit conc. Bromwasserstoff, so fällt schon aus der warmen Lösung, noch mehr beim Erkalten, das Salz in schönen, wasserhellen, monoklinen, prismatischen Tafeln und sternförmig gruppierten Nadeln aus. Das Salz ist schwer löslich in kaltem Wasser, löslich in abs. Alkohol in der Wärme und unlöslich in Äther und schmilzt konstant bei 188,5°.

I. 0,3112 g Substanz gaben 0,1165 g H_2O und 0,3393 g CO_2.
II. 0,2447 g „ „ 0,1276 g AgBr (aus wässeriger Lösung).
III. 0,2125 g „ „ 0,3025 g AgBr
IV. 0,0975 g „ „ 0,1392 g AgBr
V. 0,2461 g „ „ 0,3513 g AgBr
VI. 0,2130 g „ „ 0,3042 g AgBr
} Nach Carius.

*)$C_9H_{14}NO_3Br$, HBr. Ber. C: 31,30 H: 4,05 Br: 46,37 %
$C_9H_{14}NO_3Br$, HBr + 1 aq. Ber. C: 29,75 H: 4,40 Br: 44,07 %
Gef. C: 29,72 H: 4,16 Br: 22,14,
[60,56, 60,71, 60,70, 60,74 %

---

*) Um allen ev. Einwendungen zu begegnen, seien auch noch die berechneten Zahlen von Dibromanhydroecgonin, seinem HBr-Salz mit und ohne Wasser, sowie vom Lacton samt den Schmelzpunkten angeführt:

Dibromit $C_9H_{13}NO_2Br_2$ (=HBr, Lacton F.P. 179° wasserhaltig 174°)	HBr-Dibromid $C_9H_{14}NO_2Br_3$ F.P. 187—188°	HBr-Dibromid + 3 aq. $C_9H_{20}NO_5Br_3$ F.P. 181—182°	Lacton $C_9H_{12}NO_2Br$ F.P. 150°
C 33,02	26,47	23,37	43,90 %
H 3,97	3,43	4,32	4,87 %
N 4,28	3,43	3,03	5,69 %
Br 48,92	58,82	51,94	32,51 %

Chlorhydrat: Mit verdünnter Salzsäure gibt die Verbindung ein Salz, das aus Wasser in wohlausgebildeten kleinen Würfeln, Octaëdern und Kombinationen beider krystallisiert vom F.P. 215 bis 216° unter Gasentwicklung.

Dieselbe Verbindung erhält man, wenn man das bromwasserstoffsaure Salz in Wasser löst, mit Chlorsilber schüttelt, abfiltriert, das Wasser zum grössten Teil abdunstet und auskrystallisieren lässt.

Platindoppelsalz: Das platinchlorwasserstoffsaure Salz erhält man auf Zusatz von Platinchlorid zu einer konzentrierten wässrigen Lösung des Chlorhydrats. Aus salzsaurem Wasser krystallisiert das Salz in schönen, orangefarbigen, sternförmig gruppierten Nadeln vom F.P. 242°.

0,1623 g Substanz (über H_2SO_4 getrocknet) verloren 0,0058 g H_2O.
0,1565 g „ (wasserfrei) gaben 0,0312 g Pt.

$(C_9H_{14}NO_3Br,HCl)_2PtCl_4 + 1^1/_2$ aq.	Berechnet:	Gefunden:
H_2O	3,80	3,57 %
Pt	20,70	19,93 %

Golddoppelsalz: Versetzt man eine wässrige Lösung des Chlorhydrats mit Goldchlorid, so scheidet sich momentan ein gelbes Öl ab, welches bald zu einem krystallinischen Brei erstarrt. Durch Umkrystallisieren aus salzsaurem Wasser erhält man feine, schwefelgelbe Nadeln vom F.P. 212—213°.

0,1746 g Substanz (lufttrocken) verloren 0,0071 g H_2O.
0,1675 g „ (wasserfrei) gaben 0,0545 g Au.

$C_9H_{14}NO_3Br,HCl,AuCl_3 + 1^1/_2$ aq.	Berechnet:	Gefunden:
H_2O	4,27	4,06 %
Au	32,61	32,53 %

Mit Pikrinsäure gibt die Lösung des Chlorhydrats keinen Niederschlag.

Mit ammoniakalischem Kupfersulfat erhält man ein schönes, smaragdgrünes, aber unbeständiges Kupfersalz.

Einwirkung von Wasser auf das bromwasserstoffsaure Dibromanhydroecgonin.

Das krystallisierende Produkt der Einwirkung von Wasser auf das Lacton wurde immer nur in sehr geringen Mengen erhalten, gewöhn-

lich 3—4 g reiner Verbindung aus 25 g Lacton. Nach zahlreichen Versuchen zur Verbesserung der Ausbeute wurde die Beobachtung gemacht, dass das Lacton überhaupt nicht das richtig gewählte Ausgangsmaterial für diesen Körper war, dass dagegen das Dibromid direkt beim Kochen mit Wasser beinahe quantitativ sein bromwasserstoffsaures Salz liefert.

25 g Dibromid werden mit ca. 300 ccm Wasser drei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Dabei ist eine ziemlich starke Bromentwicklung zu beobachten (?). Die Lösung wird bis auf etwa 20 ccm eingedampft. Schon auf dem Wasserbade, noch mehr beim Erkalten, scheidet sich das bromwasserstoffsaure Salz in schönen, grossen Krystallen ab. Auf diese Weise erhält man ungefähr 15 g einer Verbindung vom F. P. 188,5°.

Da das Dibromid denselben Schmelzpunkt hat (187—188°), wird die wässrige Lösung einer Probe mit Chlorsilber geschüttelt, abfiltriert und das Filtrat eingedunstet. Man erhält so Krystalle vom F. P. 215—216°, die identisch sind mit dem oben beschriebenen Chlorhydrat, während das salzsaure Dibromid nach Einhorn und Eichengrün (loc. cit.) bei 173—174°, resp. wenn wasserhaltig bei 169—170° schmilzt. Ferner wurde die Verbindung durch die Gold- und Platinsalze mit dem aus Lacton durch Kochen mit Wasser erhaltenen Körper identifiziert.

Einwirkung von Ammoniak auf das Bromecgonin-β-Lacton.

3 g Lacton wurden mit 10 ccm bei 0° gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung im Einschmelzrohre sechs Stunden auf 120° erhitzt. Beim Öffnen der kalten Röhre, in welcher sich schöne Krystalle abgeschieden hatten, war kein Druck und ganz schwacher Ammoniakgeruch vorhanden, ein Beweis, dass eine Reaction eingetreten war. Das Reactionsprodukt wurde mit abs. Alkohol herausgespült und eingedunstet. Es blieb ein brauner Syrup zurück, der nach längerem Stehen über Schwefelsäure erstarrte, aber nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte.

Die wässrige Lösung gab mit Bromwasserstoff beim Eindunsten ein krystallisierendes Salz, dessen Schmelzpunkt über 275° lag und das aus keinem der bekannten Solventien umkrystallisiert werden konnte.

Mit Natronlauge entwickelte das Salz Ammoniak.

Durch Zusatz von Goldchlorid zur salzsauren Lösung der Verbindung wurde bei langsamem Eindunsten ein Goldsalz in schönen, farblosen, rhombischen Krystallen vom F.P. 110° erhalten.

Andere Salze konnten nicht erhalten werden.

Einwirkung von Anilin auf das Bromecgonin-β-Lacton.

3 g Lacton, gelöst in mit Wasser verdünntem Alkohol und 1,2 g Anilin wurden eine Stunde zusammen auf dem Wasserbade erhitzt. Nachdem die Lösungsmittel abgedunstet, hinterblieb ein braunes Öl, das in Wasser gegossen zu einem braunen, amorphen Pulver erstarrte.

Mit Bromwasserstoff gibt diese Verbindung ein Salz, das aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle in weissen glänzenden Blättchen krystallisiert, die bei 186—187° schmelzen. Sättigt man die wässrige Lösung des Salzes in der Kälte mit Kaliumkarbonat, so erhält man ein braunes Öl, aus dem bei längerem Stehen feine Nadeln auskrystallisieren.

In der Wärme gibt die Verbindung mit Kaliumkarbonat Dihydrobenzaldehyd.